

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CUIDADOS NA AVALIAÇÃO E ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO EM
PACIENTES USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS: uma revisão de literatura

Autora:

SUHÉLLEN VICENZI DENGÓ

FLORIANÓPOLIS

2012

Autora:

SUHÉLLEN VICENZI DENGÓ

Acadêmica de Odontologia

**CUIDADOS NA AVALIAÇÃO E ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO EM
PACIENTES USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS: uma revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito
parcial para conclusão do curso de Odontologia da
Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientadora:

PROF^a DR^a DENISE MARIA BELLIARD OLEINISKI

Doutora em Estomatologia

Florianópolis, 2012.

SUHÉLLEN VICENZI DENG

**CUIDADOS NA AVALIAÇÃO E ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO EM
PACIENTES USUÁRIOS DE BISFOSFONATOS: uma revisão de literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado, adequado para obtenção do título de
cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia
da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 13 de Abril de 2012.

Banca Examinadora:

Prof^a Dr^a Denise Maria Belliard Oleiniski
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr. José Carlos Oleiniski
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho
Universidade Federal de Santa Catarina

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por tudo que me proporciona na vida.

Aos meus pais, Ivanor e Marinês, pois todo o meu esforço e dedicação não seriam suficientes, se não fosse o apoio incansável de vocês durante todos esses anos. Agradeço pela educação, valores, princípios, pelo exemplo de determinação, e acima de tudo pelo amor incondicional e incentivo constante para a concretização deste objetivo. Obrigada por tudo, sem vocês nunca seria quem sou neste momento. AMO VOCÊS!

Ao meu namorado Andrews pelo constante apoio, compreensão, dedicação, companheirismo e incentivo, sendo sua participação nesse período da minha vida essencial para minha caminhada. Obrigada por ser, acima de tudo, meu amigo. Te amo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC pela oportunidade de realizar este curso.

À minha orientadora, Prof. Denise Maria Belliard Oleiniski, que me acolheu aceitando a orientação e pela disponibilidade de tempo, para me orientar em todas as etapas deste trabalho, além da confiança depositada.

A todos os professores e funcionários da graduação de Odontologia da UFSC pela transmissão de conhecimento e ajuda durante o aprendizado desta profissão.

Às minhas amigas Cíntia, Janini, Maitê e Taís pelo apoio, confiança e amizade, que mesmo na distância, conseguimos fazer crescer nesses 7 anos longe. À distância e o tempo nunca irão nos separar, vocês fazem parte do meu coração!

À minha dupla e amiga durante a faculdade Martha, obrigada por dividir comigo os mais diversos momentos de angústias, alegrias e vitórias, obrigada pela amizade que construímos e por fazer parte da minha vida!

Aos meus colegas da turma de 2007/2 do curso de Odontologia da UFSC, que me acolheram de forma tão especial e me permitiram compartilhar momentos tão divertidos e marcantes ao longo desses últimos anos.

Enfim, a todos que estiveram ao meu lado durante este período e que de uma forma ou de outra contribuíram para a finalização de uma etapa de extrema importância em minha vida,

meus sinceros agradecimentos.

“Nunca ande pelo caminho traçado, pois ele conduz somente até onde os outros já foram”.

Grand Bell

RESUMO

Os bisfosfonatos são análogos estruturais do pirofosfato, que apresentam elevada afinidade pelo tecido ósseo. Estes fármacos são potentes inibidores da atividade dos osteoclastos, resultando em uma diminuição da reabsorção óssea, sendo assim utilizados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem reabsorção óssea elevada. Apesar do sucesso dos bisfosfonatos como agentes terapêuticos na redução da morbidade de doenças ósseas, nos últimos anos, seu uso está sendo associado a casos de osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bisfosfonatos definida como uma necrose óssea, na região bucomaxilo facial, que persiste por mais de oito semanas sem cicatrização, principalmente após intervenção traumática, em pacientes que utilizaram ou utilizam BFs, e que não têm história clínica de radioterapia de cabeça e pescoço. Tendo a maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares associação ao medicamento por via intravenosa. Deste modo, é relevante a realização de um estudo detalhado sobre os bisfosfonatos, suas consequências em pós-operatórios na cavidade bucal, cuidados no atendimento odontológico, além da discussão dos diversos protocolos de tratamento odontológico em portadores de osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos.

Palavras-chave: “bisfosfonatos”, “osteonecrose maxilar”, “osteoporose”, “efeitos adversos”, “maxilares”.

ABSTRACT

Bisphosphonates are structural analogs of the pyrophosphate, with a high affinity for the bone tissue. Bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclasts that, resulting in a decrease in bone resorption, therefore used in the treatment of bone metabolic diseases involving excessive bone resorption. Despite the success of the bisphosphonates as therapeutic agents in reducing the morbidity of bone diseases, in recent years have arisen cases of osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is defined as a bone necrosis, in bucomaxillofacial region, persisting more than eight weeks without healing, particularly after any traumatic intervention, in a patient who is taking, or has taken, a bisphosphonate and has not been history to head and neck radiation therapy. With the majority of reported cases of osteonecrosis of the jaw have been associated to intravenous medicine. Thus, it becomes relevant to make a detailed study of bisphosphonates, its consequences pos-operative in the oral cavity, in dental care, including discussions of the several protocols for dental treatment in patients with osteonecrosis of the jaw by bisphosphonates.

Keywords: “bisphosphonates”, “jaw osteonecrosis”, “osteoporosis”, “adverse effects”, “jaws”.

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1: Lista de BFs aprovados para uso clínico pelo FDA</i>	22
<i>Tabela 2: Lista de BFs aprovados para uso clínico nos EUA, via de administração e efeitos adversos mais comuns</i>	24
<i>Tabela 3: Fatores de risco relacionados com ONM associada a BFs</i>	28
<i>Tabela 4: Protocolo para tratamento odontológico de usuários de BFs</i>	31
<i>Tabela 5: tratamento baseado nos estágios da ONM</i>	33

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1: Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos BFs com e sem nitrogênio</i>	20
<i>Figura 2: Radiografia periapical da região do 46-48 (seis meses antes)</i>	35
<i>Figura 3 (A e B): Lesão granulomatosa, com exposição óssea e necrose superficial</i>	35
<i>Figura 4: Radiografia oclusal total inferior - lesão radiolúcida na região do 46</i>	36
<i>Figura 5: Medicamentos em uso até o momento da primeira consulta</i>	36
<i>Figura 6: Radiografia periapical da região do 46-48 em 03.05.2010</i>	37
<i>Figura 7 A: Debridamento local e coleta de tecido para biópsia. Laudo: material necrótico</i>	37
<i>Figura 7 B: Coleta de material para cultura, pela técnica do SWAB</i>	38
<i>Figura 7 C: Coleta de material para cultura, pela técnica do SWAB</i>	38
<i>Figura 7 D: Procedimento de irrigação com solução de digluconato de clorexidine a 2%</i>	39
<i>Figura 7 E: Laudo histopatológico da cultura concluindo achado de tecido ósseo necrótico</i>	39
<i>Figura 8: Após uma semana</i>	40
<i>Figura 9: Processo de reparo</i>	40
<i>Figura 10: Radiografia periapical da região do 46-48 em 17.05.2010</i>	41
<i>Figura 11: Controle da cicatrização local</i>	41
<i>Figura 12: Radiografia periapical da região do 46-48 em 27.05.2010</i>	42
<i>Figura 13: Controle da cicatrização da mucosa</i>	42
<i>Figura 14: Radiografia periapical da região do 46-48 em 07.06.2010</i>	43
<i>Figura 15: Radiografia periapical da região do 46-48 em 04.11.2010</i>	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BFs = bisfosfonatos

ONM = osteonecrose dos maxilares

ONMAB = osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos

IV = intravenoso

AAOMS = American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilo Faciais)

P – C – P = fósforo – carbono – fósforo

ATP = adenosina trifosfato

GTPase = guanosina trifosfatase

PTH = paratormônio

EUA = Estados Unidos da América

FDA = Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos)

CD = cirurgião-dentista

CTx = C-telopeptideo (substâncias que permitem avaliação do turnover ósseo)

PRP = plasma rico em plaqueta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Objetivos	14
1.1.1	Objetivo Geral	14
1.1.2	Objetivos Específicos	14
2	METODOLOGIA	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	Bisfosfonatos	16
3.1.1	Mecanismo de Ação	18
3.1.2	Indicações	21
3.1.3	Efeitos adversos	23
3.1.4	Osteonecrose dos maxilares	23
3.1.4.1	Protocolo preventivo	30
3.1.4.2	Tratamento	32
3.1.4.3	Caso clínico	34
4	DISCUSSÃO	44
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
6	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são compostos químicos análogos ao ácido pirofosfórico que no corpo humano são encontrados na forma de pirofosfato, o qual inibe a reabsorção óssea. Este possui um mecanismo de ação complexo, o qual inclui efeitos tanto sobre os osteoclastos quanto sobre osteoblastos (BROWN *et al.*, 2008).

Os BFs foram sintetizados pela primeira vez na metade do século XIX, em 1865 na Alemanha, para aplicação na indústria. Em seres humanos, o uso iniciou há cerca de 40 anos (FLEISCH, 1998). Suas propriedades tornaram-no uma alternativa de tratamento para doenças que têm como consequência a reabsorção óssea, tais como a Doença de Paget, tumores, hipercalcemia e metástases ósseas. Após anos de uso, tornaram-se também um tratamento padrão para osteoporose. Atualmente, mais de 2 milhões de pessoas ao redor do mundo recebem BFs por via IV e/ou por via oral (DANNEMANN, *et al.*, 2007). Os principais benefícios dos BFs para doenças de metástases ósseas compreendem a prevenção de complicações ósseas relacionadas, diminuição da dor óssea e principalmente a melhoria na qualidade de vida do paciente (BODY, 2006; BOONYAPAKORN, *et al.*, 2008).

Os BFs classificam-se em três gerações de acordo com sua estrutura química, sendo os BFs nitrogenados, não-nitrogenados e de cadeia cíclica. Todos são internalizados pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando esta célula à morte por apoptose (JUNIOR, *et al.*, 2007; MAAHS, 2008).

O tratamento com BFs tem como efeito a redução da função e do número dos osteoclastos, o que acarreta em uma gama de processos bioquímicos, levando a uma diminuição da reabsorção óssea. Efeitos antiangiogênicos e antitumorais diretos têm sido também descritos. Teoricamente, a capacidade dos BFs de inibir o fator de crescimento endotelial vascular e formar novos capilares (FERRETTI, *et al.*, 2005) pode ser acentuada nos ossos maxilares, resultando em um osso hipovascularizado (SARIN, *et al.*, 2008).

A primeira complicação tardia da terapia com uso de BF, por tempo prolongado, descrita na literatura é a osteonecrose dos maxilares (ONM) (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003; CALDAS, *et al.*, 2009), que é definida como o desenvolvimento de osso necrótico na cavidade oral de um paciente que esteja recebendo tratamento com BFs e não tenha recebido

radioterapia em região de cabeça e pescoço (CALDAS, *et al.*, 2009), sendo os ossos maxilares mais suscetíveis devidos aos seus fatores anatômicos e fisiológicos (MARX, *et al.*, 2005). A American Dental Association Council on Scientific Affairs (2006) afirma que as chances de ocorrer ONM são muito maiores em pacientes que usam BFs endovenosos, em comparação com pacientes que fazem seu uso por via oral. Sendo que a grande maioria dos casos é vista em pacientes tratados com as formas de zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa (MIGLIORATI *et al.*, 2006; JUNIOR, *et al.*, 2007). A ONM pode se desenvolver espontaneamente (bem mais raro) ou surgir após tratamento dentário, especialmente cirurgias bucais (CALDAS, *et al.*, 2009).

As características das lesões "osteonecróticas" decorrentes de BFs são: ausência de características metastáticas do osso, a ocorrência na mandíbula ou maxila e a associação com o tratamento odontológico prévio, apresentando-se o osso sem a aparência típica de osteomielite crônica e incluindo sequestro ósseo (DANNEMANN, *et al.*, 2007).

Ainda não existem protocolos de tratamento para ONM baseados em evidências e bem estabelecidos na literatura, o que justifica a importância de maior informação para prevenção desta complicação (LANDESBURG, *et al.*, 2008).

Os cirurgiões-dentistas (CDs) devem incentivar seus pacientes a conversar com seus médicos para que todos os fatores de risco sejam levados em consideração no planejamento e execução de um tratamento longo com BF. Previamente ao início da terapia com BFs, uma avaliação odontológica deve ser indicada, cuidados preventivos e acompanhamento sistemático durante todo o período de utilização da medicação (NEVILLE, *et al.*, 2009).

Considerando a importância desses fatos, a grande quantidade de pessoas usuárias de BFs e a necessidade de se obter maiores informações a respeito do uso deste medicamento e sua relação com a Odontologia, nasceu o interesse de desenvolver um estudo detalhado sobre este tema.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar um estudo detalhado sobre os BFs e suas possíveis interferências na Odontologia.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Investigar sobre os cuidados no atendimento odontológico e as consequências relacionadas ao uso de BFs na cavidade bucal;
- Discutir protocolos de prevenção e tratamento odontológico em portadores de ONM por BFs.

2 METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado através de um levantamento bibliográfico de artigos, dando ênfase aos recentes, com limite entre os anos 2000 a 2010.

A pesquisa foi realizada em bases de dados online como: Bireme, PubMed, SciELO, Portal Capes, entre outras ferramentas de busca, como por exemplo, o Google Acadêmico, utilizando palavras chave como: “bisphosphonates”, “jaw osteonecrosis”, “osteoporose”.

Por ser um tema recente e, portando, ainda pouco explorado na literatura, não foram adaptados critérios de inclusão ou de exclusão.

Devido ao fato de alguns artigos não estarem disponíveis online, serão realizadas pesquisas na Biblioteca Universitária da UFSC e na Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFSC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Bifosfonatos

Os primeiros BFs foram produzidos no século XIX por Von Baeyer e Hofmann. Devido à propriedade dos fosfatos condensados inibirem a precipitação de sais de cálcio, suas primeiras aplicações foram como agentes anticorrosivos, agentes anti-sedimentação e como aditivos para limpeza de canos de óleo e água, não sendo descritos efeitos potencialmente terapêutico até 1968 (FLEISCH, H., 2002).

Por volta de 1960, Fleisch e colaboradores perceberam que o pirofosfato (fosfato condensado mais simples) como também os de cadeia mais longa, os polifosfatos, impediam a formação de cristais e dissolução *in vitro* por incorporarem cristais de fosfato de cálcio. Após várias experiências, foi demonstrado que os BFs agiam de forma parecida ao fosfato de cálcio, inibindo tanto a mineralização quanto a reabsorção óssea. A partir deste momento, os BFs surgiram como medicamentos, desenvolvendo sua ação terapêutica para uso principalmente em nível ósseo (FLEISCH, H., 2007).

A estrutura química dos BFs é baseada em um fósforocarbono principal, semelhante ao pirofosfato endógeno – regulador natural da reabsorção óssea e que sofre rápida hidrólise enzimática. Os BFs apresentam um átomo de oxigênio central substituído por um de carbono, para formar uma estrutura de fosfato-carbono-fosfato (P-C-P) (RODAN, 1996). Esses dois grupamentos fosfato permitem a acomodação de duas cadeias laterais adicionais (ROGERS, *et al.*, 2000).

O carbono confere resistência à hidrólise e degradação pelos osteoclastos e ainda mantém a inibição da reabsorção óssea. A primeira cadeia lateral pode conter um grupo hidroxila o que gera ao composto maior fixação ao osso devido à alta afinidade pelos cristais de cálcio da matriz óssea, sendo esta uma característica dos fármacos Alendronato, Etidronato, Ibandronato, Pamidronato, Risedronato e Zoledronato (RESZKA, 2004).

Diferentes grupos químicos ligados ao carbono da segunda cadeia lateral geram a diferença na potência anti-reabsortiva dos BFs e aumenta o índice terapêutico entre o efeito desejado de anti-reabsorção e os efeitos indesejados de desmineralização da matriz óssea. (ASHCROFT, *et al.*, 2003; BOONYAPAKORN, *et al.*, 2008).

A incorporação de grupos funcionais amina aumenta exponencialmente a potência do fármaco. Este grupo nitrogenado é substituído na ligação com o segundo carbono e faz com que o fármaco se torne cerca de 10.000 vezes mais potente que o etidronato (RUSSEL, *et al.* 2008). O comprimento da cadeia lateral também é relevante, o que acarreta na maior atividade em compostos com quatro carbonos, como o alendronato (FERNANDEZ, *et al.*, 2006).

A eficácia e a atração dos BFs a matriz óssea é possível graças ao fosfato das extremidades da estrutura do P-C-P, pois este permite fixação do BF na superfície do osso. Os BFs têm alta afinidade pela hidroxiapatita, o que faz com que este permaneça não-metabolizado por um longo período de tempo na matriz mineralizada (FLEISCH, 1998). A forte ligação à hidroxiapatita leva os BFs a impedirem a formação de novos cristais de hidroxiapatita, assim como também sua união e dissolução (FLEISCH, 2000).

Os BFs classificam-se em dois subgrupos, de acordo com a presença ou não de nitrogênio nas suas cadeias laterais, e em três gerações dependendo da potência anti-reabsortiva do medicamento (FELGUEIRAS, 2008).

A primeira geração é composta pelos não-nitrogenados, que inclui os análogos do trifosfato de adenosina (ATP), bem como etidronato, clodronato (RESZKA, 2004) e o tiludronato (CARTER *et al.*, 2005), que estiveram em uso clínico por mais de 30 anos para o tratamento de doenças ósseas. Estes grupos têm cadeias laterais simples e ações de reabsorção comparativamente mais fracas. São metabolizados pelos osteoclastos na forma de análogos citotóxicos do ATP, responsáveis pela inibição das atividades das mitocôndrias dos osteoclastos, o que acarreta na apoptose dos mesmo (ROGERS *et al.*, 2000). A segunda e a terceira gerações são compostas pelos nitrogenados. Os da segunda geração, alendronato, pamidronato e ibandronato são de 10 a 1000 vezes mais potentes que os da primeira geração. Risedronato e zoledronato são representantes da terceira geração e contêm uma cadeia cíclica (ROGERS *et al.*, 2000). O Zoledronato, cuja potência é 100 a 850 vezes superior à do pamidronato, é o mais potente entre os já submetidos a testes *in vitro* e *in vivo* (BODY, 1997).

Os da segunda e terceira geração utilizam a via do mevalonato, bloqueando a enzima FPP (farnesil pirofosfato sintase), que é necessária para a síntese da farnesil difosfato e geranyl difosfato (AAOMS, 2007; RUGGIERO, *et al.*, 2006). Essa ação resulta em uma carência intracelular de substâncias necessárias para a modificação lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras da atividade da GTPase e assim modificação da sinalização intracelular. Como resultado desta disfunção, há alteração da membrana celular lipídica do osteoclasto, levando a

uma alteração do seu mecanismo celular, provocando a apoptose osteoclástica e inibição de sua atividade (ASHCROFT, *et al.*, 2003; RESZKA, 2004). (Figura 1)

A via de administração dos BFs pode ser oral ou IV. Esta última é normalmente usada por pacientes oncológicos, enquanto os de uso oral são mais indicados para tratamento de doenças que levam a lise óssea, como a osteoporose (MARTINS, 2009).

3.1.1 Mecanismo de Ação

O esqueleto humano é uma estrutura muito especializada e dinâmica que passa por um processo de remodelação constante durante todo o crescimento e desenvolvimento do organismo (FERNANDES, *et al.*, 2005). O osso é um tecido conjuntivo rígido, altamente vascularizado, cujas principais funções são de sustentar o corpo, proteger órgãos, produzir elementos celulares e permitir a movimentação (KARSENTY, 2001). O tecido ósseo é constituído de 33% de matriz orgânica, que inclui 28% de colágeno tipo I e o restante de matriz orgânica formada por proteínas não-colágenas, incluindo osteonectina, osteocalcina, proteína morfogênica óssea, proteoglicana óssea e sialoproteína óssea que se dispõe de maneira a formar os ossos, as estruturas rígidas e resistentes que constituem o esqueleto (TEN CATE, 1994).

A estrutura óssea é dinâmica, pois ao longo da vida é continuamente renovada por um processo chamado remodelação óssea ou “turnover ósseo”, mecanismo o qual é fundamental para manutenção do esqueleto. Esse processo é consequência da interação constante entre osteoblastos, responsáveis pela formação óssea; osteoclastos, que promovem a reabsorção óssea e osteócitos (osteoblastos maduros) que são células circundadas por osso e têm a função de manter essa estrutura óssea (FERNANDES, *et al.*, 2005; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

O “turnover ósseo” é passível de influências nutricionais, endócrinas e metabólicas. O hormônio paratiróideo (PTH), o metabólito ativo da vitamina D e a calcitonina são os principais hormônios sistêmicos que regulam o metabolismo ósseo. Além desses, ainda participam da regulação, o hormônio tireoideano juntamente com a insulina, os glicocorticóides e os hormônios sexuais (GOUVEIA, 2004).

Os BFs têm uma ação importante na remodelação da estrutura óssea, principalmente na ação de reabsorção, pois são inibidores específicos da atividade osteoclástica o que acaba por afetar assim a reabsorção óssea (FELGUEIRAS, 2008). Os BFs são inibidores potentes da atividade osteoclástica, que reduzem o turnover ósseo e restabelecem o balanço entre a reabsorção e a formação óssea. O mecanismo molecular pelo qual os BFs inibem a reabsorção óssea ainda não é completamente entendido. No começo, acreditava-se que ocorria apenas um mecanismo físico-químico (a incorporação na matriz óssea era suficiente para que tivessem efeitos na remodelação), porém, atualmente, é mais claro que ocorram também efeitos celulares envolvidos, já que estes diminuem a velocidade da reabsorção e remodelação óssea (FLEISCH, 2000).

A estrutura dos BFs é quem confere resistência à hidrólise enzimática e permite que se fixem a superfície dos cristais de hidroxiapatita, com uma rápida e eficiente união do fármaco à superfície mineral óssea (PONTE FERNANDEZ, 2006). Devido a sua alta afinidade pela hidroxiapatita, o medicamento é rapidamente retirado da circulação, aderindo-se à superfície óssea (LIN, 1996), principalmente nos sítios de atividade osteoclástica. Um microambiente ácido favorece a atividade dos osteoclastos e também favorece a liberação de BF da superfície óssea, acarretando em alta concentração do medicamento no local e direta inibição dos osteoclastos (ROGERS, *et al.*, 2000).

Os diferentes grupos de bisfosfonatos podem agir por mecanismos diferentes, entretanto seu efeito final é o mesmo, ou seja, a diminuição da atividade dos osteoclastos, bem como a indução dos mesmos a apoptose. A droga causa redução precoce da reabsorção seguida por redução tardia da formação óssea, as quais são as duas funções biológicas fundamentais dos BFs (FLEISCH, 1998).

A razão para este efeito anti-osteoclástico ou anti-reabsortivo é a inibição celular, ou seja, a apoptose osteoclástica, que associada à inibição da proliferação de células endoteliais, leva à diminuição da taxa de remodelação e reabsorção óssea, criando uma situação de hipoxia, hipocelularidade e hipovascularização do tecido ósseo (WOO, *et al.*, 2006).

Todos os BFs apresentam propriedades físico-químicas e farmacocinéticas parecidas. Os BFs orais são absorvidos no intestino, porém em pequena quantidade, pois são lipofílicos. A porção circulante desaparece rapidamente do plasma (entre trinta minutos e duas horas) e apenas 1-10% fica disponível no osso (NASE, *et al.*, 2006). No osso os BFs permanecem por meses ou anos, sendo o restante eliminado pelos rins (FLEISH, 1998).

Repetidas doses de BFs acumulam-se no osso e só podem ser removidas pela reabsorção osteoclástica, como parte do ciclo do “turnover ósseo”. Mas sendo os BFs tóxicos para os osteoclastos, o processo de remodelação fica interrompido (NASE, *et al.*, 2006). Os BFs, em sua ação sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição na reabsorção óssea o que resulta na formação óssea, conseguindo-se um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (MARX, 2007).

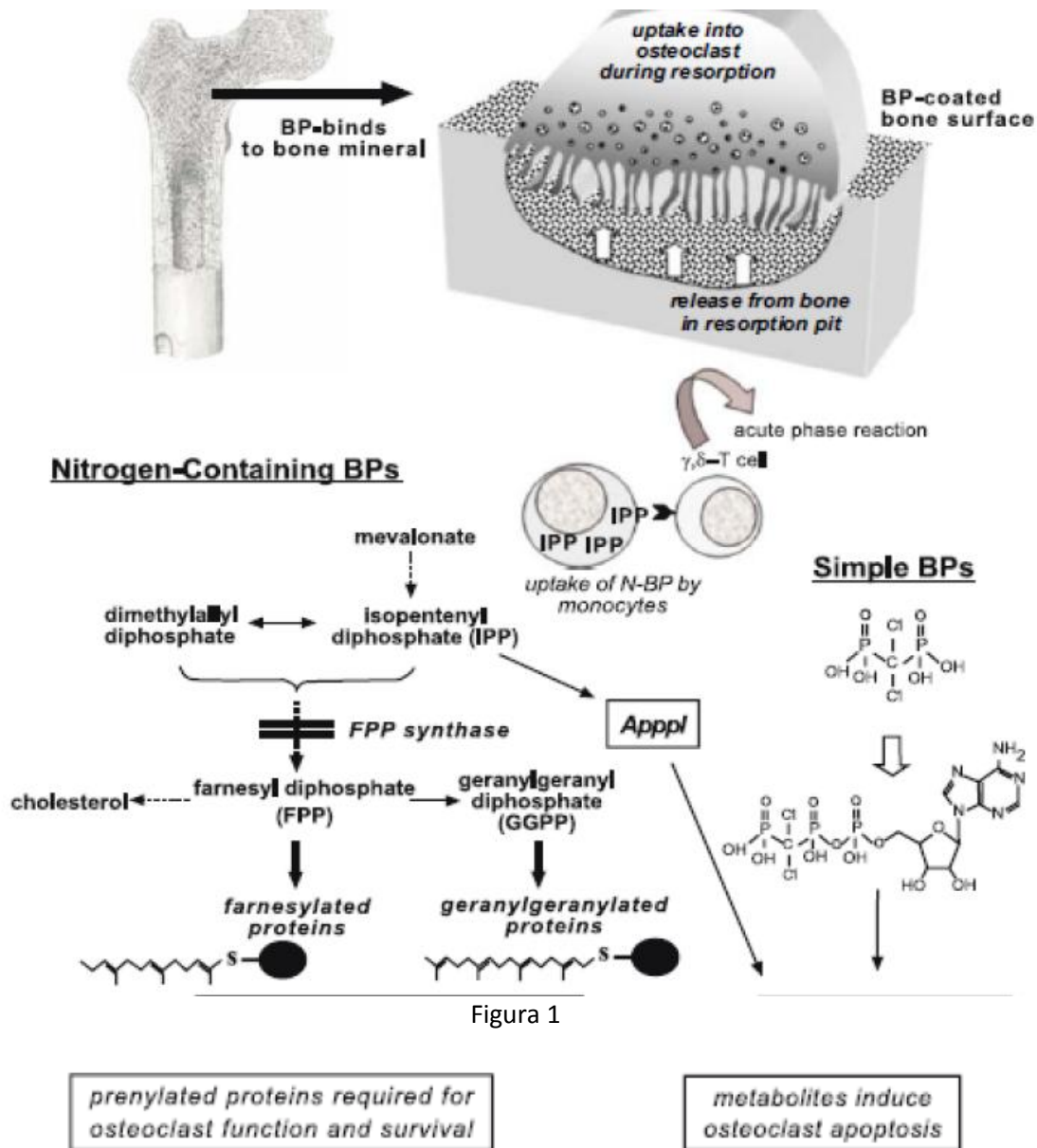


Figura 1

Figura 1. Esquema ilustrativo do mecanismo de ação dos BFs com e sem nitrogênio.

Fonte: Russel *et al.* (2008).

3.1.2 Indicações

Apesar dos BFs evitarem uma progressão da degeneração óssea, eles não levam ao reparo das lesões já existentes, o que justifica a prescrição desse medicamento em um estágio precoce da doença, como medida preventiva (FELGUEIRAS, 2008).

Esses medicamentos alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea, e diminuem o risco de fratura, bem como têm uma importante função no tratamento de diversas desordens que afetam o tecido ósseo (LICATA, 2005).

As indicações dos BFs têm sofrido muitas alterações desde que foram introduzidos no tratamento de desordens metabólicas do osso (FELGUEIRAS, 2008). Atualmente as principais indicações são: na Doença de Paget, para aumentar a morfologia óssea e reduzir a dor; na hipercalcemia maligna, na tentativa de reduzir a dor e prevenir o desenvolvimento de lesões osteolíticas e fraturas; nas metástases ósseas associadas ao câncer de mama e de próstata porque conseguem diminuir a hipercalcemia, as fraturas e aliviar a dor, junto com o tratamento anti-neoplásico habitual; no mieloma múltiplo, sendo eficazes na redução da dor óssea e das complicações esqueléticas e na osteoporose tentando prevenir o aparecimento de dores ósseas e fraturas patológicas (MARX, *et al.*, 2005; RUGGIERO, S.L.; FANTASIA, J.; CARLSON, 2006; VERA, *et al.*, 2007; COLEMAN, *et al.*, 2008) (Tabela 1).

O aumento da incidência de osteoporose tem contribuído para utilização em larga escala deste tipo de medicamento. O alendronato, em 2003, ocupava o 19º lugar na lista dos medicamentos mais prescritos (RUGGIERO, 2009). Acredita-se que em 2020, nos E.U.A., mais de 60 milhões de norte-americanos serão afetados por osteopenia ou por osteoporose, e que anualmente haverá 1.5 milhões de novas fraturas (RUGGIERO, 2009). Prevê-se que, anualmente, os BFs orais possam contribuir para a prevenção de cerca de 50% das fraturas vertebrais (250.000) e 35 a 50% das fraturas não-vertebrais (RUGGIERO, 2009).

Os de uso oral estão indicados para o tratamento da osteoporose e doença de Paget, sendo menos eficientes no tratamento de metástases ósseas associados a doenças malignas (RUGGIERO *et al.*, 2004). Já os BFs IVs estão indicados em doentes com câncer da mama com metástases ósseas, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e metástases ósseas de tumores sólidos (PONTE FERNANDEZ, 2006).

<i>Nome</i> <i>Genérico</i>	<i>Via de</i> <i>Administração</i>	<i>Potência</i> <i>relativa</i>	<i>Indicações</i>
Alendronato de sódio	Oral	1000	Osteoporose
Aldendronato sódio mais vitamina D	Oral	1000	Osteoporose
Etidronato de sódio	Oral	1	Lesões ósseas como doença de Paget, prevenção e tratamento da ossificação ectópica
Ibandronato de sódio	Oral/IV	1000	Osteoporose
Pamidronato de sódio	IV	1000-5000	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Oral	1000	Osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticóide e doença de Paget
Risedronato de sódio mais carbonato de cálcio	Oral	1000	Prevenção e tratamento pós-menopausa
Tiludronato de sódio	Oral	50	Doença de Paget
Ácido Zoledrônico	IV	10000+	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão

Tabela 1: lista de BFs aprovados para uso clínico pelo FDA.

Fonte: Adaptado de SARIN, *et al.* (2008).

3.1.3 Efeitos adversos

Teoricamente, os BFs são bem tolerados se administrados corretamente. Porém, muitos efeitos adversos e complicações gerais têm sido descritos e associados ao seu uso (FELGUEIRAS, 2008).

Por via oral, os efeitos adversos mais frequentes relatados são cefaléia, dispepsia, vômito, diarreia e constipação intestinal, e raramente também é descrito esofagite corrosiva o que contra-indica o uso por via oral. Há clara documentação na literatura de que os BFs afetam seriamente as mucosas gástrica e esofágica (MARX, 2003). Este é um efeito adverso de difícil solução, já que a absorção oral de BFs é drasticamente reduzida, se ingerida juntamente com alimentos.

Em relação aos efeitos adversos da administração IV são descritos elevação da temperatura e síndrome gripal facilmente contornadas com analgésicos e antipiréticos. Assim como, hipocalcemia e hipofosfatemia transitórias, geralmente sem repercussão clínica; úlcera gástrica e estenose do esôfago e também osteomalácia (BARRIOS GONZÁLEZ; GARCÍA NIETO, 2005), além de fadiga, anemia e edemas pelo corpo (VERA, *et al.*, 2007). Entre os efeitos adversos bucais, foram relatadas úlceras no assoalho bucal e ONM (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; FERNÁNDEZ *et al.*, 2006; NASE; SUZUKI, 2006; WOO *et al.*, 2006) (Tabela 2).

No caso de superdoses de BF podem ocorrer problemas renais, como necrose tubular aguda e falência renal (VERA, *et al.*, 2007).

3.1.4 Osteonecrose dos maxilares

Muitos casos e estudos têm sido relatados nos últimos anos, mostrando pacientes que desenvolveram ONM após terapia com BFs (MARX, 2003; RUGGIERO, *et al.*, 2004; MARX, *et al.*, 2005; MIGLIORATI, *et al.*, 2005 e 2006; DANNEMANN, 2007). Apesar de não ter uma elevada prevalência, a ONM dos maxilares tem um potencial de impacto clínico bastante grande, e leva os pacientes que desenvolvem a complicação a um alto grau de morbidade (FELGUEIRAS, 2008).

A ONM é uma osteomielite crônica de causa multifatorial. Os fatores sistêmicos relevantes, como imunossupressão, quimioterapia, terapia com corticóide e doenças endócrinas, são capazes de influenciar no desenvolvimento dessa lesão, assim como, sua associação com o uso crônico de BFs.

<i>Nome Genérico</i>	<i>Via de Administração</i>	<i>Aprovação da FDA</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Alendronato de sódio	Oral	1995	intolerância gastrointestinal, dores de cabeça , hipocalcemia, hipofosfatemia
Aldendronato sódio mais vitamina D	Oral	2005	intolerância gastrointestinal, dores de cabeça , dores nos ossos , tontura
Etidronato dissódico	Oral	1977	intolerância gastrointestinal, dor óssea, febre, aumento da creatinina sérica
Ibandronato de sódio	Oral/IV	2003	intolerância gastrointestinal, dores de cabeça, dores nos ossos, hipercolesterolemia, tonturas
Pamidronato dissódico	IV	1991	reação febre, fadiga , náuseas, hipofosfatemia, hipocalcemia no local da perfusão
Risedronato de sódio	Oral	1998	Intolerância gastrointestinal, cefaléia, dor, erupção cutânea, infecção do trato urinário, artralgia, dores nas costas e hipertensão
Risedronato de sódio mais carbonato de cálcio	Oral	2005	Infecção, dor lombar, dor abdominal, hipertensão, artralgia
Tiludronate dissódico	Oral	1997	Intolerância gastrointestinal,tontura, parestesia, dor torácica, edema, rinite, sinusite
Acido Zoledrônico	IV	2001	Intolerância gastrointestinal, dor óssea, febre, fadiga

Tabela 2: Lista de BFs aprovados para uso clínico nos EUA, via de administração e efeitos adversos mais comuns.

Fonte: Sarin, *et al.*, (2007) adaptado de FDA.

Os efeitos adversos não foram detectados nos ensaios clínicos prévios a comercialização do medicamento e só após crescentes publicações, em 2004, a Novartis^R (Laboratório) e a FDA (Food and Drug Administration) realizaram um comunicado avisando

e notificando que a utilização de BFs incluía a ONM como possível efeito adverso e que novos estudos seriam realizados para determinar tal relação (FELGUEIRAS, 2008).

A terminologia proposta inicialmente foi *necrose avascular dos maxilares* (MARX, 2003). Posteriormente, outros termos foram surgindo como *necrose óssea avascular da cavidade oral* (MIGLIORATI, 2003), *osteonecrose dos maxilares (ONM)* (RUGGIERO *et al.*, 2004), *osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos (ONM)* (MIGLIORATI *et al.*, 2005).

A ONM é quase exclusiva dos maxilares, tanto na maxila como na mandíbula, ocorrendo principalmente nesta última. Autores sugerem que a preferência por esses ossos se deve ao fato de que na cavidade oral os tecidos estão sujeitos a traumas constantes, além de expostos a microbiota oral (MARX, 2005) o que requer metabolismo ósseo e suprimento sangüíneo adequados para sua manutenção. Assim, o “turnover ósseo” alterado pela inibição da reabsorção osteoclástica e a insuficiência vascular tornam-se incapazes de fazer o osso responder adequadamente às exigências metabólicas, o que resulta em uma necrose óssea avascular (RUGGIERO *et al.*, 2004).

As primeiras revisões publicadas sobre a associação da ONM aos BFs foram feitas por Marx, que relatou 36 casos em 2003 (MARX, 2003), Migliorati 5 casos em 2003 (MIGLIORATI, *et al.*, 2003), Ruggiero, 63 casos em 2004 (RUGGIERO, *et al.*, 2004) e Bagán 10 casos em 2005 (BAGAN, *et al.*, 2005).

Quando existe uma infecção nos maxilares e/ou quando um procedimento cirúrgico é realizado na cavidade oral, a necessidade de reparação e remodelação óssea sofre um grande aumento. Nos casos em que os pacientes são usuários de BFs, o osso torna-se incapaz de responder a esse aumento, devido à baixa remodelação e hipovascularidade, o que acaba em acarretar uma ONM (FELGUEIRAS, 2008).

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2007), a ONM é definida como osso necrótico, resultante da perda temporária ou permanente do suprimento sangüíneo e infecção secundária da matriz óssea (MARX, 2003). Esse osso necrótico exposto encontra-se na região maxilofacial, sem resolução em oito a doze semanas, em doentes tratados com BF e que não fazem radioterapia de cabeça e pescoço (RUGGIERO *et al.*, 2004).

A ONM associada ao BF é vista ao exame clínico como osso necrótico e infectado exposto ao meio bucal, com eritema e edema do tecido mole adjacente (MIGLIORATI, 2003). A área é dolorida, o que compromete a alimentação, a fala e a higiene oral do paciente. Ainda podem ocorrer ulcerações da mucosa com osso necrótico exposto apresentando coloração branco-amarelada. O tecido mole geralmente está inflamado em função de infecção secundária. A sondagem do osso é assintomática e não ocorre sangramento. No primeiro estágio, o osso exposto é liso e, com a progressão da lesão, torna-se irregular e sujeito a fraturas durante a mastigação. A dor resulta da infecção secundária ou do trauma causado pelas irregularidades ósseas aos tecidos que rodeiam a lesão. A necrose óssea é progressiva, o que compromete a higiene, facilita a infecção local e leva ao aumento da necrose, com subsequente mobilidade e perda dentária (MIGLIORATI *et al.*, 2005).

Nas fases iniciais de ONM e menos avançadas ou restritas a pequenas áreas de exposição (< 1 cm), pode não haver manifestações radiográficas. Porém, em fases mais avançadas da doença, há presença de uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical e perda da parte esponjosa do osso e densidade (imagem típica de osteomielite) em radiografias panorâmicas (KUMAR, et al., 2007).

Histologicamente, a ONM apresenta-se como um extenso infiltrado inflamatório de polimorfonucleados, típico de uma reação inflamatória. O osso necrótico normalmente aparece contaminado por *Actinomyces*, com diminuição da vascularização e do número de osteoblastos e não mostrando sinais de malignidade (MIGLIORATI *et al.*, 2005).

Entre as áreas dos maxilares mais afetadas pela ONM encontra-se a área posterior da mandíbula, na região de molares, que é a mais acometida, seguida da região posterior da maxila, principalmente relacionada à exodontias (MARX *et al.*, 2005). Também pode ocorrer ONM associada à BFs sem história de cirurgias recentes (RUGGIERO *et al.*, 2004), ocorrendo necrose avascular dos maxilares com exposição óssea espontânea (MARX, 2003; MIGLIORATI, 2003). Nestes casos a ocorrência pode ser atribuída a características anatômicas e fisiológicas, pois geralmente ocorrem na região posterior da mandíbula, que apresenta mucosa fina (MARX, 1983).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da ONM associada aos BFs podem dividir-se em três grupos: fatores de risco relacionados com o consumo do fármaco, fatores de risco locais e fatores de risco sistêmicos (AAOMS, 2007), como descrito na Tabela 3.

Os fatores de risco relacionados com o consumo do fármaco estão intimamente ligados a via de administração, potência do fármaco e duração da terapia. Os BFs IVs são os mais potentes e atuam de forma mais eficaz, porém apresentam maiores chances de desenvolver a ONM quando comparados aos por via oral (VERA, *et al.*, 2007). Em relação à duração do tratamento, quanto mais longa a terapia, maiores são os efeitos do fármaco na fisiologia óssea (FELGUEIRAS, 2008). Alguns autores afirmam que tratamentos com BFs orais iguais ou superiores a 3 anos apresentam maior risco de desenvolvimento de necrose óssea dos maxilares (RUGGIERO, 2009).

Os fatores de risco locais compreendem qualquer procedimento invasivo realizado na cavidade bucal (cirurgias dentoalveolares, extrações dentárias, colocação de implantes e cirurgias periodontais) (BAGAN, *et al.*, 2005). A má higiene, a anatomia dos ossos maxilares (tórus mandibular e palatino, exostoses) e a existência de patologias bucais concomitantes como lesões de cárie, doença periodontal, abscessos e lesões endodônticas, também são considerados fatores de risco locais (MARX *et al.*, 2005),

Pacientes em tratamento com BFs IV que são submetidos a cirurgias invasivas apresentam risco 7 vezes maior de desenvolver ONM, comparado com o de pacientes não submetidos a este tipo de cirurgia (RUGGIERO, FANTASIA E CARLSON, 2006). Por sua vez, os pacientes oncológicos tratados com essa medicação IV, que são submetidos a cirurgias, têm risco aumentado que varia de 5 a 21 vezes, quando comparado com o de pacientes oncológicos não sujeitos a este procedimento (RUGGIERO, 2009).

Quanto aos fatores de risco sistêmicos, encontram-se idade, etnia e pré-existência de doença sistêmica como *diabetes mellitus* (MIGLIORATI *et al.*, 2005), por exemplo, além do tabagismo, uso crônico de álcool (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2007), corticoterapia e quimioterapia (BODY, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2004), terapia imunossupressora (BODY, 2006) e insuficiência renal (NASE; SUZUKI, 2006). AAOMS, (2009) indica que o risco de desenvolver ONM aumenta 9% por década de vida e em relação à raça, um estudo concluiu que a raça caucasiana apresenta maior risco de desenvolver necrose óssea do que os da raça negra (RUGGIERO, 2009).

A ONM associada com BFs é uma complicação bucal recente a qual não foram encontradas medidas terapêuticas verdadeiramente eficazes (FELGUEIRAS, 2008). No tratamento de pacientes com ONM deve-se em primeiro lugar ver se o tratamento com BF

encontra-se em andamento ou está para iniciar. Essas considerações são prioritárias para a intervenção clínica odontológica, visto que de acordo com a situação clínica o procedimento terá duas vertentes: uma preventiva e outra terapêutica (AAOMS, 2007).

Extensão do fator de risco	Fatores de risco
Relacionados com consumo de fármaco	Via de administração Duração da terapia Potência do fármaco
LOCAL	Cirurgia dentoalveolar (extrações dentárias, implantes, cirurgia periapical) Manipulação óssea cirúrgica Trauma causado por próteses Presença de infecção bucal Má higiene bucal
SISTÊMICO	Uso IV de BFs (ex: pamidronato e zoledronato) Mieloma múltiplo Metástases ósseas de carcinomas (pulmão, mama, próstata) Diabetes Mellitus Imunossupressão

Tabela 3 Fatores de risco relacionados com ONM associada a BFs

Fonte: adaptado: Migliorati, C., *et al.* (2005).

O diagnóstico precoce das lesões ósseas em pacientes sob terapia com BFs é o principal meio de prevenção e redução da morbidade (RUGGIERO *et al.*, 2004). A interrupção do uso do medicamento prévio a cirurgias não garante a não ocorrência da ONM, já que cerca da metade do medicamento permanece no tecido ósseo por meses ou anos (MARX *et al.*, 2005; BODY, 2005). Costuma ocorrer também de as lesões aumentarem de tamanho com as tentativas de tratamento, como por exemplo, nos casos em que são realizados

debridamentos da região óssea exposta e esta acaba por se tornar frágil e sujeita à fraturas, maior inflamação e dor (MIGLIORATI, 2003; MARX, *et al.*, 2005).

Uma das prioridades no tratamento de pacientes que usam BFs e estão com ONM é a manutenção da qualidade de vida através da orientação e conscientização destes sobre os riscos que correm, e a necessidade de controle da infecção secundária, da dor, prevenção do aumento da lesão e do desenvolvimento de novas áreas de necrose (MIGLIORATI, 2005).

Segundo a AAOMS (2007), os pacientes usuários de BFs podem ser divididos em quatro grupos em relação ao risco de ONM. Pacientes em risco (0), pacientes baixo risco (I), médio risco (II) e alto risco (III). A classificação é baseada na existência de exposição óssea/necrose na cavidade bucal, sintomatologia e presença de infecção e pacientes que utilizam ou utilizaram BFs.

Os pacientes em risco (classe 0) são os que não têm osso necrótico/exposto, sem sintomatologia dolorosa e infecção. Os pacientes de baixo risco (classe I) apresentam osso necrótico/exposto, assintomáticos e sem evidências clínicas de infecção. Os de médio risco (classe II) apresentam osso necrótico/exposto com sintomatologia dolorosa e evidência clínica de infecção. Por fim, os de alto risco (classe III) são aqueles que apresentam osso necrótico/exposto com sintomatologia dolorosa, infecção e fratura patológica ou fistula extra-oral.

A prevenção das lesões de ONM requer avaliações prévias e adequação bucal dos pacientes (BODY, 2005). É de extrema importância a comunicação permanente entre o oncologista e CD de cada paciente, visto que, o início da terapia com BF deve ser adiado até que os tratamentos dentários e bucais tenham sido concluídos (MARX, *et al.*, 2005). Um exame clínico-radiográfico da cavidade bucal deve ser realizado antes da instituição da terapia com BF, assim como qualquer intervenção invasiva que se faça necessária. Se o paciente for submetido a algum procedimento invasivo, como por exemplo, extrações, cirurgias periodontais, tratamentos endodônticos e próteses (a mesma deverá ser fixa e bem aliviada, a fim de evitar úlceras traumáticas) (PONTE FERNÁNDEZ *et al.*, 2006); preconiza-se aguardar um mês para completa cicatrização antes de iniciar a terapia. Exame clínico deve ser realizado a cada quatro meses, com recomendação de controle de placa e medidas de higiene bucal. O CD tem por obrigação examinar cuidadosamente a cavidade bucal na intenção de encontrar exposição na fase inicial de tecido ósseo. (MARX, *et al.*, 2005).

Exame radiográfico completo para avaliar sinais de osteólise, osteoesclerose, espessamentos do espaço periodontal e lesão de furca deve ser requisitado (PONTE FERNÁNDEZ *et al.*, 2006). Terapia antibiótica profilática é recomendada para qualquer procedimento odontológico invasivo, sendo a droga de escolha a Penicilina. Para os pacientes alérgicos à penicilina, uma combinação terapêutica pode ser feita com quinolonas e metronidazol ou eritromicina e metronidazol (MARX, *et al.*, 2005).

O número crescente de pacientes portadores de ONM dos maxilares, a pobre resposta da condição ao tratamento cirúrgico e o envolvimento de fatores dentários exigem cuidados odontológicos profiláticos uma vez que o melhor caminho é a prevenção (BODY, 2005; MARX *et al.*, 2005; MIGLIORATI, 2005).

Apesar do potencial risco de desenvolvimento de ONM em pacientes oncológicos medicados com BFs IVs, os benefícios da terapêutica são maiores, justificando-se a sua utilização (BAGAN, *et al.*, 2009).

O osso é um local comum de manifestação clínica de metástases de tumores sólidos ou do mieloma múltiplo. Aproximadamente 70% dos pacientes com câncer de mama ou próstata em estadiamento avançado e até 40% dos que possuem outros tumores sólidos irão desenvolver metástases ósseas (COLEMAN *et al.*, 2008)

3.1.4.1 Protocolo preventivo

Devido ao não estabelecimento de um único protocolo que seja eficaz no tratamento da ONM decorrente dos BFs, o principal objetivo deve ser a prevenção desta ocorrência. Devendo-se eliminar focos infecciosos antes do início do uso do medicamento; já após o início da ingestão de BFs torna-se necessário a manutenção rígida da saúde oral, conscientização e orientação dos usuários quanto aos riscos do aparecimento da ONM e um monitoramento clínico rotineiro pelo CD (FLEISH, 1998, LAM, *et al.*, 2007).

Segundo MARX *et al.*, a conduta para atendimento odontológico de usuários de BFs deve ser conforme tabela 4:

Uso de bfs > 3 anos	Uso de bfs < 3 anos com 1 ou mais fatores de risco clínico e radiográficos	Uso de bfs < 3 anos sem sinais clínicos e radiográficos de fator de risco
<ul style="list-style-type: none"> - contato com médico para descontinuar uso do BFs por 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia (preferência 1 ano); - ver nível de CTx na consulta e após a cirurgia (CTx>150pg/ml antes da cirurgia); - consentimento informado detalhado com os riscos de ONM; - uso de alternativo de BFs por longo período se possível. 	<ul style="list-style-type: none"> - cirurgias devem ser programadas com consentimento informado detalhado dos possíveis riscos de ONM; - estabelecimento de controle clínico periódico; - contato com médico e verificação de tratamento alternativo ou intermitência do tratamento; - nível de CTx deve ser maior que 150pg/ml; 	<ul style="list-style-type: none"> - parar a terapia com BFs por 3 meses; - se o nível de CTx < 150pg/ml, postergar a cirurgia e parar a terapia por no mínimo 3 meses; verificar o nível de CTx após esses 3 meses; - se nível de CTx continuar < 150pg/ml, não fazer cirurgia e avaliar em 3 meses; - ficar sem BFs por 3 meses após a cirurgia.

Tabela 4: protocolo para tratamento odontológico de usuários de BFs.

Fonte: Marx *et al.* (2005).

O protocolo preventivo deve seguir (FLEISH, 1991, LAM, *et al.*, 2007):

- 1 – avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico); antes ou logo após iniciar a terapia com BFs;
- 2 – remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa bucal antes de iniciar o tratamento;
- 3 – rígido controle de higiene bucal para evitar complicações dentárias e infecções;
- 4 – esclarecimento ao paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da ONM;
- 5 – consultas freqüentes ao CD para avaliação (condições gerais, higiene, aplicação de flúor, radiografias, adaptação de próteses) a cada 6 meses;
- 6 – quando necessário procedimento invasivo deve-se discutir com o médico;
- 7 – monitoramento do nível ósseo.

Um ponto crucial para prevenção da ONM é uma maior divulgação do tema na comunidade científica e a melhor comunicação entre médicos e CDs para permitir que o paciente possa obter o máximo de benefícios do tratamento com BFs, sem nenhuma repercussão negativa na cavidade bucal (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

3.1.4.2 Tratamento

O tratamento da ONM associada ao BF é ainda bem desafiador, variado e controverso, já que nenhum tratamento proposto até agora é totalmente eficaz. O tratamento pode integrar o uso de antibióticos, debridamento local, irrigação local com soluções antimicrobianas, ressecções cirúrgicas, sequestrectomia, oxigenação hiperbárica, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas, ozonioterapia e baixas doses de paratormônio (RUGGIERO, *et al.*, 2004; RUGGIERO, *et al.*, 2006; AAOMS, 2007; MARX, 2007).

Inúmeras abordagens terapêuticas já foram propostas, como uso de colutórios (BODY, 2005), antibióticos sistêmicos, oxigênio hiperbárico e cirurgia, mas nenhuma se mostrou verdadeiramente efetiva (MIGLIORATI *et al.*, 2005; BODY, 2005). Os pacientes têm baixa qualidade de vida em função da complicação bucal, mesmo que a neoplasia maligna esteja estabilizada (MIGLIORATI, 2003).

Segundo Ruggiero, *et al.* (2006), o principal objetivo do tratamento da ONM é controlar a infecção, eliminar a dor e minimizar ou eliminar a presença de necrose óssea, e que para isso o tratamento deve ser de acordo com o estágio clínico da doença. Em caso de estágio I de ONM por BF, os pacientes devem proceder com irrigação de soluções antimicrobianas (clorexidine 0,12%, por exemplo), diariamente, associada à um controle clínico e radiográfico. No caso de estágio II, deve-se realizar irrigação diária com antimicrobiano, antibiograma e cultura do material colhido na região de osso necrótico e fazer uso de antibiótico como penicilina por longo período de tempo. Já em situações no estágio III, geralmente são realizados debridamentos do osso necrosado, juntamente com irrigação diária com antimicrobiano (local) e antibioticoterapia sistêmica (RUGGIERO, FANTASIA E CARLSON, 2006). (tabela 5)

Categoria de risco	Estágio	Estratégias de tratamento
Usuário de BFs	Sem exposição/necrose óssea	Sem tratamento
	Tratamento com Bfs oral ou IV	Educação do paciente Prevenção
Estágio I	Tecido ósseo exposto/necrótico	Irrigação com antimicrobianos
	Assintomático	Acompanhamento clínico a cada 15 dias
	Sem evidências de infecção	Educação dos pacientes
Estágio II	Tecido ósseo exposto/necrótico	Irrigação com antimicrobianos
	Infecção, dor, eritema	Antibióticos orais
	Com ou sem drenagem de pus	Controle da dor Debridamento cirúrgico superficial
Estágio III	Tecido ósseo exposto/necrótico	Irrigação com antimicrobianos
	Infecção, dor, eritema	Antibióticos orais
	Fratura patológica, fistula extra-oral e /ou osteólise em bordo inferior	Controle da dor Debridamento cirúrgico/ressecção segmentar

Tabela 5 – tratamento baseado nos estágios da ONM

Fonte: adaptado AAOMS (2009).

Em casos severos de ONM, a interrupção do tratamento com BFs deve ser considerada se os benefícios não forem menores do que os riscos de situações esqueléticas decorrentes do cancelamento do medicamento. Na maioria dos casos de pacientes oncológicos, a continuação do uso de BFs é essencial para a sobrevivência do paciente (MIGLIORATI, *et al.*, 2005; AAOMS, 2007).

A remoção do osso adjacente à lesão está contra-indicada, pois pode causar exposição óssea ainda maior. A remoção de dentes alivia a dor momentaneamente, mas pode levar a maior exposição óssea e dor. O recobrimento do osso com retalhos não é eficaz, pois estes podem fistulizar e intensificar a exposição óssea (MARX, 2003).

Estudos têm demonstrado o potencial do plasma rico em plaquetas (PRP) associado à antibioticoterapia prolongada, debridamento cirúrgico, uso de antimicrobianos e controle constante com o CD. O PRP é um concentrado de plaquetas humanas e fonte de variados fatores de crescimento que podem ajudar na reparação óssea e na cicatrização dos tecidos (BROWN, *et al.*, 2008).

A ozonioterapia também demonstrou efeitos significativos em associação com debridamento cirúrgico e antibioticoterapia, com regressão total da dor, da halitose e secreção (SARIN, *et al.*, 2008).

Outra modalidade de tratamento para ONM por BF consiste na administração de baixas doses de paratormônio (PTH), no caso de pacientes com osteoporose. O PTH aumenta a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Essa opção é contra-indicada em portadores de doenças malignas primárias ou metastáticas (MARX, 2007).

Sabe-se que muitos pacientes podem não conseguir uma completa cicatrização da região necrosada e terão de conviver com algum grau de exposição óssea. Em alguns casos, o tratamento pode promover apenas analgesia e controle da progressão da doença (RUGGIERO, *et al.*, 2004; RUGGIERO, FANTASIA, CARLSON, 2006).

3.1.4.3 Caso clínico

Caso clínico de paciente atendida na disciplina de Estomatologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

Paciente de 66 anos, sexo feminino com histórico de osteoporose, em tratamento desde 2004, com Alendronato de Sódio 70mg – 1 cápsula por semana, Carbonato de Cálcio 600mg, Aspartato de Magnésio 25mg e Vitamina D3 500UI – 1 vez ao dia.



latou lesão com secreção, localizada na mandíbula, cujo início associava-se do dente 46 em novembro de 2009, seis meses antes da consulta inicial. Lesão apresentava odor fétido e alteração de paladar.

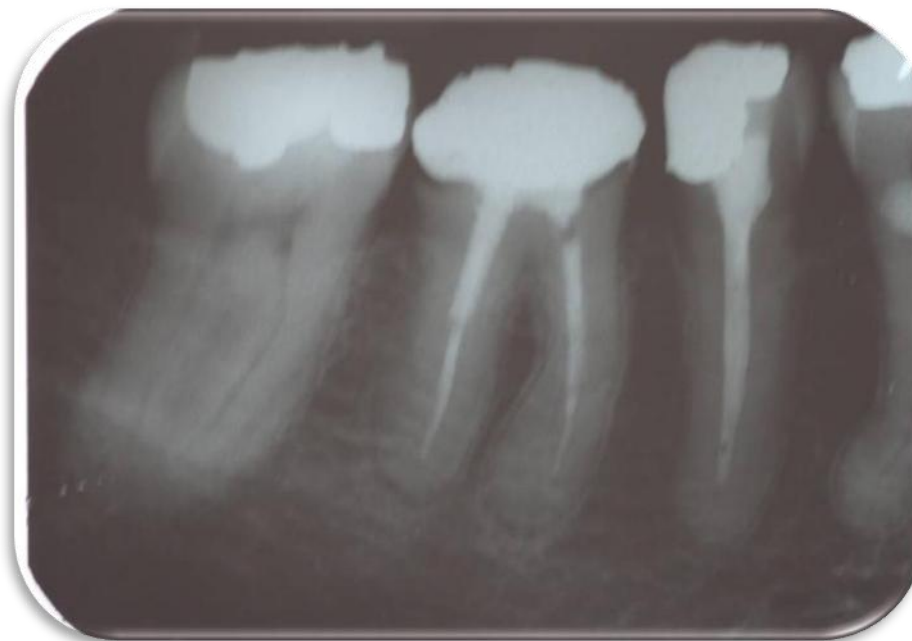


Figura 2. Radiografia periapical da região do 46-48 (seis meses antes – novembro de 2009- da primeira consulta).

Primeira consulta: 29/04/2010

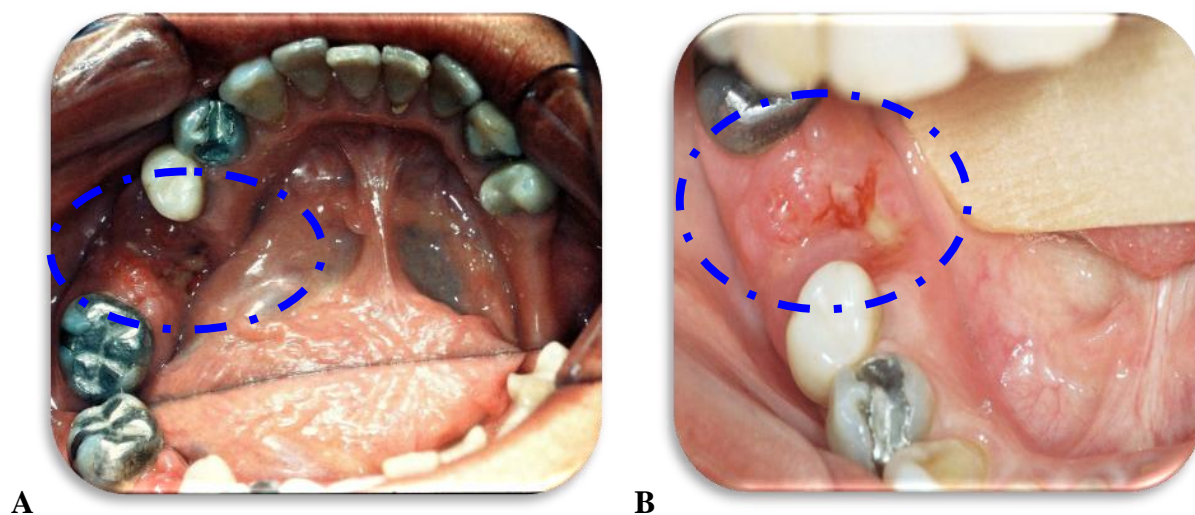


Figura 3(A e B). Lesão granulomatosa, com exposição óssea e necrose superficial, sangrante, com odor fétido e sintomatologia, localizada em região de 1º molar inferior direito (46).

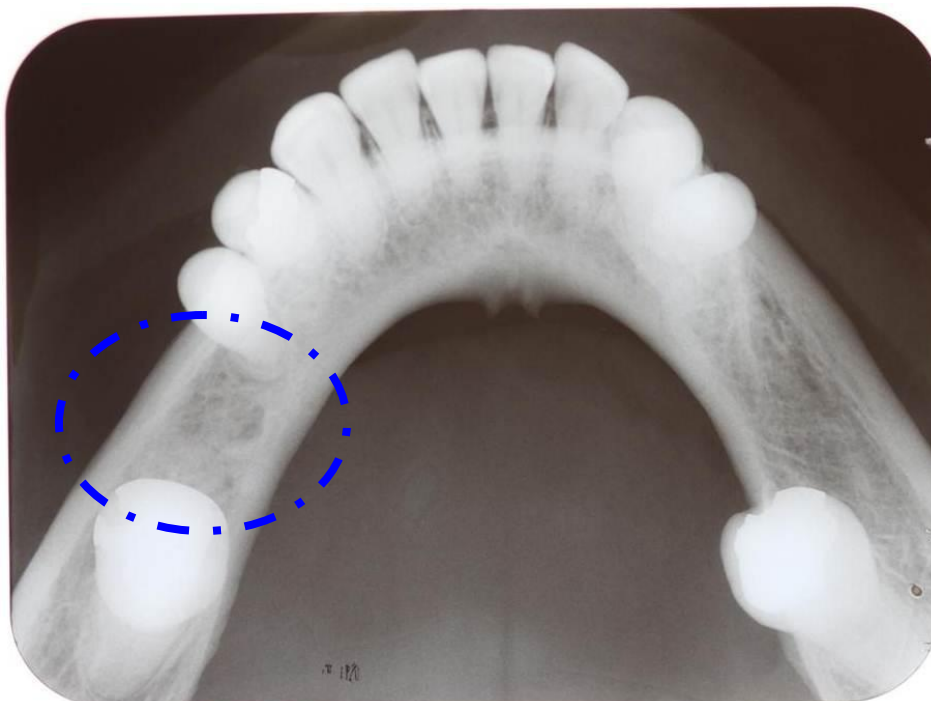


Figura 4. Radiografia oclusal total inferior - lesão radiolúcida na região do 46.



Figura 5. Medicamentos em uso até o momento da primeira consulta – Carbonato de Cálcio e Alendronato de Sódio 70mg.

Segunda consulta: 03/05/2010

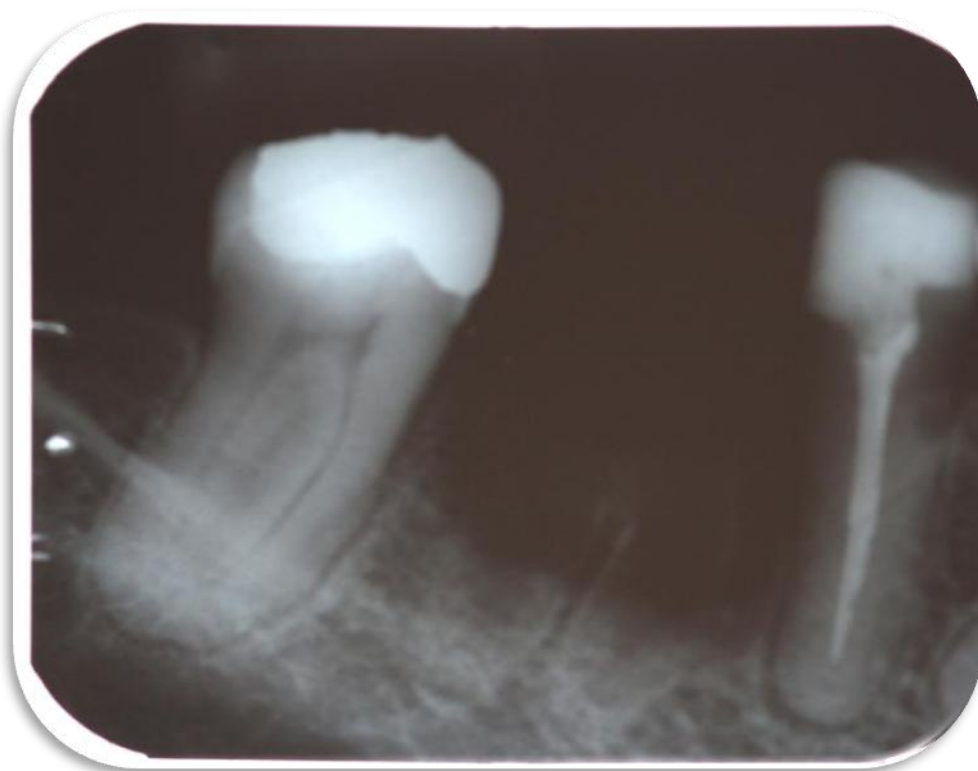


Figura 6. Radiografia periapical da região do 46-48, mostrando a ausência de cicatrização óssea após a exodontia.



A

Figura 7 (A). Debridamento local e coleta de tecido para biópsia. Laudo: material necrótico.



B

I

Figura 7 (B). Coleta de material para cultura, pela técnica do SWAB.



C

Figura 7 (C). Coleta de material para cultura, pela técnica do SWAB.



D

Figura 7 (D). Procedimento de irrigação com solução de digluconato de clorexidine a 2%.



Laboratório de Patologia Bucal

Universidade Federal de Santa Catarina

19680

Diagnóstico Clínico: osteonecrose

Região: rebordo alveolar, região do dente 46

PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

MACROSCOPIA

O material recebido para exame consta de 03 fragmentos de tecido duro, medindo 17x10x04mm, coloração acastanhada, consistência dura, forma e superfície irregulares. *O material recebido foi descalcificado, seccionado e totalmente incluído para análise.*

MÉTODO DE PREPARO E COLORAÇÃO

Processamento histológico, microtomia e coloração de H&E.

MICROSCOPIA

Os cortes histológicos mostram fragmentos de tecido ósseo lamelar com ausência de osteócitos nas lacunas e áreas de reabsorção na periferia.

CONCLUSÕES

TECIDO ÓSSEO NEOCRÓTICO

Figura 7 (E). Laudo histopatológico da cultura concluindo achado de tecido ósseo necrótico.

Terceira consulta: 10/05/2010



Figura 8. Após uma semana: melhora do aspecto da região. Mantidos bochechos de solução de digluconato de clorexidine 0,12% e introdução de Amoxicilina 500mg por 7 dias.

Quarta consulta: 17/05/2010



Figura 9. Processo de reparo, com redução das áreas de exposição óssea e do tecido mole. Amoxicilina 500mg por mais 7 dias.

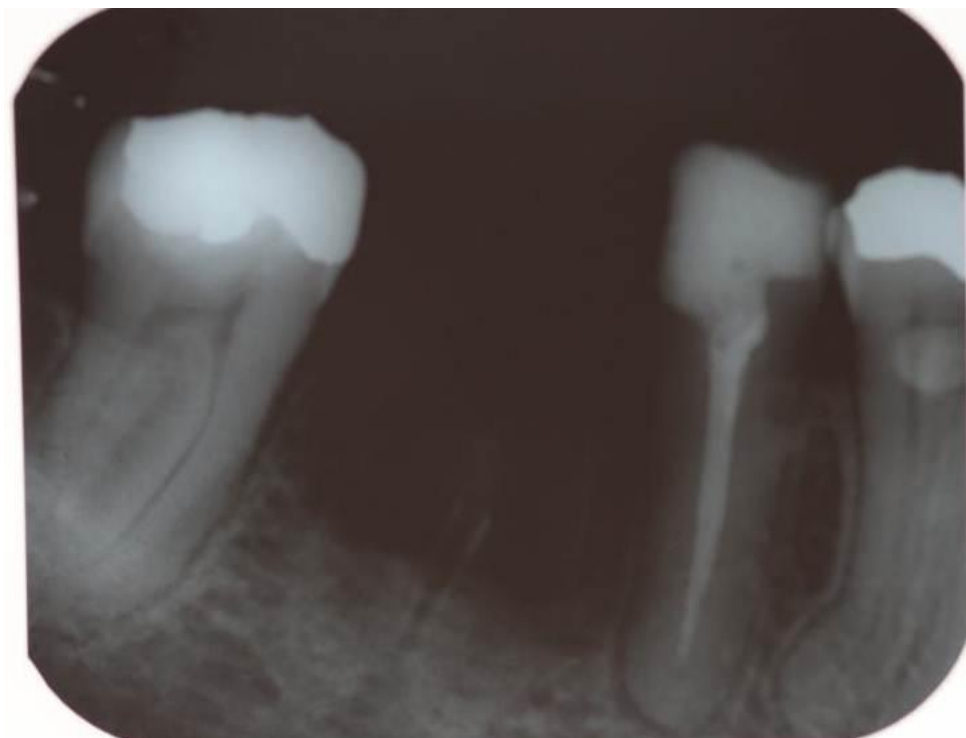


Figura 10. Radiografia periapical da região do 46-48 demonstrando área ainda de irregularidade óssea e não cicatrização.

Quinta consulta: 27/05/2010

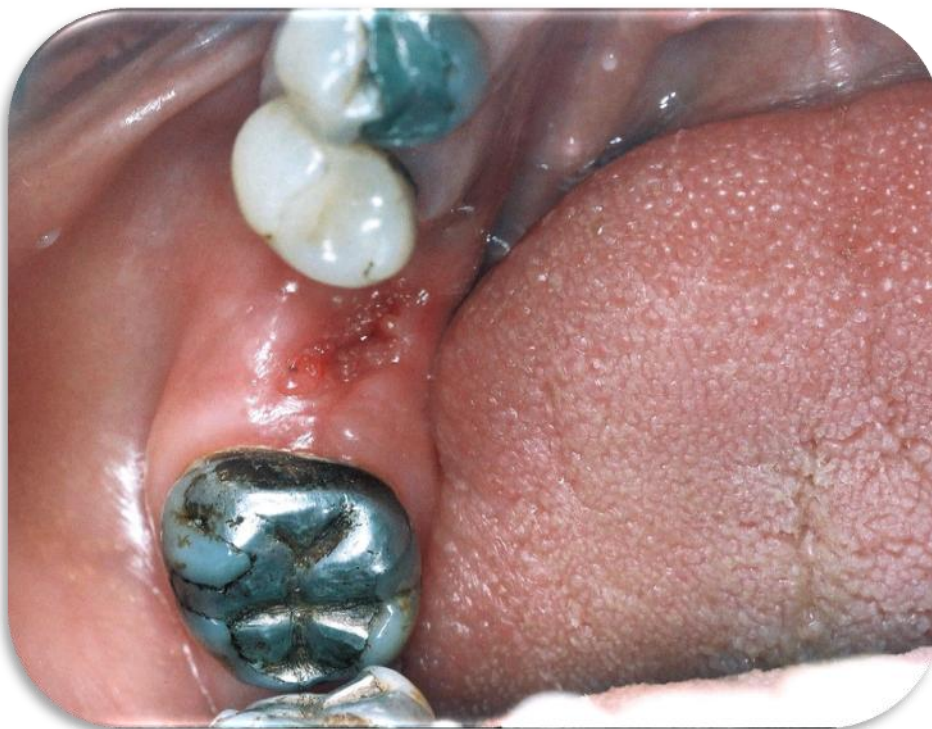


Figura 11. Controle da cicatrização local (com melhora) e suspensão da Amoxicilina 500mg.

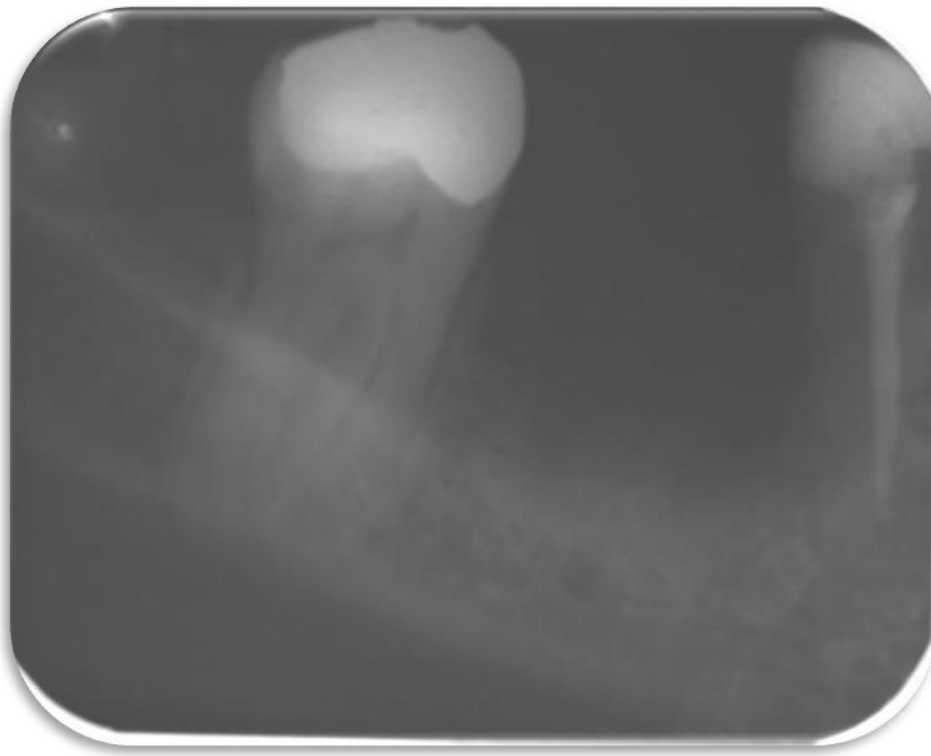


Figura 12. Radiografia periapical da região do 46-48: demonstrando a evolução da cicatrização do tecido ósseo.

Sexta consulta: 07/06/2010



Figura 13. Controle da cicatrização da mucosa.

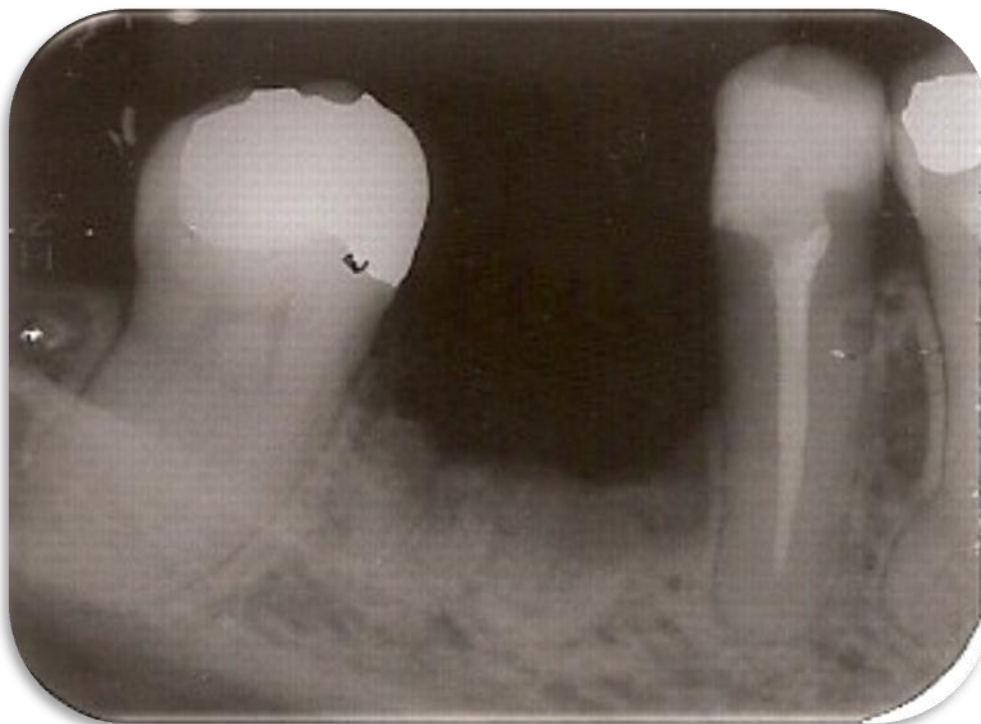


Figura 14. Radiografia periapical da região do 46-48: demonstrando a evolução da cicatrização do tecido ósseo.

04/11/2010



Figura 15. Radiografia periapical da região do 46-48: demonstrando a evolução da cicatrização do tecido ósseo.

4 DISCUSSÃO

Os BFs têm sido associados à melhora significativa da qualidade de vida dos pacientes portadores de metástases ósseas e com osteoporose grave. Desta forma, vêm sendo utilizados em larga escala no mundo inteiro e se acredita que mais de três milhões de pacientes com câncer no mundo tenham recebido tratamento com BFs IVs desde sua introdução, além de um grande número de pacientes que utilizam BFs orais como alendronato (Fosamax®) e risedronato (Actonel®) para o tratamento de osteoporose pós-menopausa e induzida por glicocorticóides (RUGGIERO, *et al.*, 2006).

A ONMAB é uma importante complicação oral associada ao uso dos BFs que, apesar de ter sido descrita recentemente, já mostra vários casos relatados na literatura (LAM, *et al.*, 2007). Ruggiero *et al.*, (2004) em três anos de estudo com pacientes usuários de BFs obteve um aumento drástico do aparecimento de lesões necróticas nos maxilares. E a partir de então, a USA FDA publicou um alerta que inclui os BFs IVs e orais como causadores de ONM (RUGGIERO, *et al.*, 2004).

Os BFs acumulam-se, por grandes períodos de tempo, na matriz óssea mineralizada; e dependendo da duração da terapia empregada, podem manter-se durante anos no organismo do indivíduo. No processo da reabsorção óssea, o BF é incorporado pela célula osteoclástica, o que resulta na incapacidade desta em reabsorver osso e acaba por promover apoptose celular. Desta forma, a remodelação óssea e a capacidade regenerativa dos tecidos ficam afetadas, podendo ocorrer a ONM.

Em relação aos fatores de risco que podem levar usuários de BFs a desenvolverem a ONM encontram-se os fatores relacionados com o consumo do fármaco, os fatores locais e os sistêmicos (MARX, *et al.*, 2005).

Em relação ao fármaco os determinantes são via de administração, potência do fármaco e duração da terapia. Os BFs IV são mais eficientes, contudo apresentam maiores chances de desenvolver a ONM quando comparados aos por via oral (VERA, *et al.*, 2007). Do ponto de vista da potência desses medicamentos, os nitrogenados, de segunda e principalmente da terceira geração são os BFs que demonstram nos estudos maiores riscos de desenvolvimento de ONM, por serem de 10 a 10.000 vezes mais potentes que os da primeira geração. Quanto mais longa a terapia, maiores são os efeitos do fármaco no metabolismo

ósseo (FELGUEIRAS, 2008). Alguns autores afirmam que tratamentos com BFs orais iguais ou superiores há três anos, e maiores que seis meses por via IV apresentam maior risco de desenvolvimento de necrose óssea dos maxilares (RUGGIERO, 2009).

Os fatores de risco locais envolvem qualquer procedimento invasivo na cavidade bucal (BAGAN, *et al.*, 2005), má higiene, anatomia maxilar e/ou existência de patologias bucais concomitantes (MARX *et al.*, 2005). Sendo destacada pelos autores a preferência pelos ossos maxilares devido ao fato de que na cavidade oral os tecidos estão sujeitos a constantes traumas, além de expostos a microbiota oral (MARX, 2005) o que requer metabolismo ósseo e suprimento sanguíneo adequados para sua manutenção. Assim, com o “turnover ósseo” alterado pela inibição da reabsorção osteoclástica e a insuficiência vascular tornam-se incapazes de fazer o osso responder adequadamente às exigências metabólicas, o que resulta em necrose óssea avascular (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Pacientes em tratamento com BFs IV, submetidos à cirurgias invasivas apresentam risco 7 vezes maior de desenvolver ONM, comparado com o de pacientes não submetidos a este tipo de cirurgia (RUGGIERO, FANTASIA E CARLSON, 2006). Por sua vez, os pacientes oncológicos tratados essa medicação IV, que são submetidos a cirurgias bucais, têm risco aumentado que varia de 5 a 21 vezes, quando comparado com o de pacientes oncológicos não sujeitos a este procedimento (RUGGIERO, 2009).

Quanto aos fatores de risco sistêmicos, encontram-se idade, etnia e pré-existência de doença sistêmica como *diabetes mellitus* (MIGLIORATI *et al.*, 2005), por exemplo, além do tabagismo, uso crônico de álcool (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2007), corticoterapia e quimioterapia (BODY, 2005; RUGGIERO *et al.*, 2004), terapia imunossupressora (BODY, 2005) e insuficiência renal (NASE; SUZUKI, 2006). AAOMS, (2009) alerta que o risco de desenvolver ONM aumenta 9% por década de vida e em relação a raça, segundo Ruggiero (2009), caucasianos apresentam maior risco de desenvolver necrose óssea.

Os BFS são eficientes no tratamento de doenças esqueléticas, e também de doenças oncológicas que causam metástases ósseas. No entanto, ainda não se sabe a dosagem ideal de uso e exatamente quanto tempo o tratamento deve ser utilizado. Estas respostas ajudariam a compreender mais claramente as consequências clínicas do uso de BFs (MIGLIORATI, *et al.*, 2005).

Apesar dos esforços por parte da comunidade científica, ainda persistem muitas questões a serem respondidas, tais como o conhecimento do mecanismo molecular subjacente ao desenvolvimento da ONM, o tratamento mais adequado e a melhor forma de prevenir este processo em pacientes que necessitam ser submetidos a procedimentos cirúrgicos dentoalveolares (COELHO, *et al.*, 2010).

A ONM decorrente dos BFs tem mostrado um comportamento de difícil controle, podendo levar a exposição óssea crônica e quadros infecciosos persistentes (LAM, *et al.*, 2007). Esta é uma complicação oral recente e complexa, por esse motivo ainda não foram descobertas e identificadas medidas terapêuticas realmente eficazes na sua prevenção e tratamento, sendo descritos na literatura diversos protocolos terapêuticos com índices variáveis de sucesso (MARTINS, *et al.*, 2009).

Os CDs e médicos devem estar familiarizados com esta alteração e dar atenção especial no tratamento de todos os pacientes que fazem uso crônico dos BFs (LAM, *et al.*, 2007).

O primeiro passo é analisar se o paciente já se encontra em tratamento com BFs ou ainda vai iniciar a terapia. Essas questões são chave na intervenção clínica do CD, que tem basicamente duas vertentes a seguir: uma mais preventiva e outra mais terapêutica (AAOMS, 2009).

A partir do momento que a terapia com BFs é indicada, seja ela por via oral ou IV, o tratamento da ONM deve ser iniciado, sendo principalmente de natureza preventiva. Pacientes que irão iniciar uma terapia com BFs IV ou que vão iniciar ou já tomam BFs orais, por no máximo três meses, devem ser examinados por um CD para avaliação dentária. Existem evidências científicas de que a ONM tem uma baixa incidência antes dos seis meses do início da terapia e, por isso, esse é o principal momento para aplicar as terapias dentárias necessárias (MIGLIORATI, *et al.*, 2006).

A eliminação dos fatores de risco locais potenciais de infecção deve ser o principal objetivo das consultas preventivas do CD. Deve-se ter uma boa saúde bucal e dentária, de modo que, durante o período ativo da terapia com BFs, só haja necessidade de consultas de três a seis meses para manutenção da higiene (MIGLIORATI, *et al.*, 2006). Protocolos semelhantes são utilizados para os pacientes em terapia de radiação envolvendo região da cabeça e pescoço (PIESOLD, *et al.*, 2006). Exame de acompanhamento regular por um CD é

importante, pois ONM pode aparecer espontaneamente, sem sinais clínicos de infecção. Essas áreas podem ser facilmente identificadas por inspeção bucal, facilitando o encaminhamento precoce para tratamento (ABU-ID, *et al.*, 2009).

Segundo MIGLIORATI e colaboradores (2006) nas consultas prévias ao início do uso da terapia ou durante os três meses iniciais da mesma, deve-se:

- Realizar um exame detalhado, intra e extra bucal; além de radiografias periapicais, interproximais e panorâmica, que irão auxiliar no diagnóstico de problemas periodontais e lesões de cárie, na avaliação de terceiros molares e identificação de metástases e patologias ósseas;
- A saúde periodontal deve ser bem analisada e se necessária aplicada a terapia mais adequada ao caso. É importante eliminar bolsas, diminuir inflamação periodontal crônica e infecções periodontais agudas;
- Exodontias necessárias devem ser realizadas o mais breve possível;
- Restaurações devem ser empreendidas a fim de eliminar lesões de cáries e restaurações insatisfatórias. Procedimentos protéticos podem ser indicados em alguns pacientes. Próteses removíveis devem ser avaliadas em sua adaptação, oclusão e estabilidade, sendo realizados sempre que forem necessários ajustes;
- Profilaxias e instruções de higiene bucal também devem ser realizadas, não só nas primeiras consultas, como em todas as subseqüentes. O paciente deve ser instruído sobre a possibilidade ONM e ficar atento aos primeiros sinais de desenvolvimento do problema;
- Após o término do tratamento bucal ativo, devem ser agendadas consultas de acompanhamento periódico, com objetivo de estimular a manutenção da higiene bucal e proceder a novos exames clínicos e complementares.

Se o paciente requer apenas atendimento odontológico não invasivo, como profilaxia, aplicação tópica de flúor, restaurações dentárias pequenas, próteses totais e parciais, a terapia com BFs não precisa ser adiada. Mas se o paciente necessitar de procedimentos dentários invasivos, tais como extrações dentárias ou cirurgia periodontal, a terapia com BFs deve ser adiada por um mês para dar tempo suficiente para recuperação e reparo ósseo (MARX, 2005). Para tratamento em consultório odontológico de pacientes que fazem uso de BFs, a literatura ainda é escassa e este procedimento acaba tornando-se um desafio ao profissional. Não há evidências que apoiem as recomendações específicas se o uso de BFs por pacientes que

sofrem atendimento odontológico os coloca em risco para o desenvolvimento da ONM. Mas segundo estudo realizado por Coelho e colaboradores (2010), cerca de 70-81% dos pacientes que desenvolvem ONM, apresentam doenças dentárias subjacentes, tais como infecções ou realização prévia de cirurgias.

Em pacientes que fazem uso de BFs e não apresentam lesões bucais, as medidas preventivas também são de fundamental importância, uma vez que a ONM pode ocorrer até uma década após o uso do medicamento. É necessário conscientizar os pacientes para a importância fundamental do auto-cuidado e para consultas de rotina com o CD a cada três ou seis meses para controle rigoroso (NASE, *et al.*, 2006).

A higiene e saúde bucal devem ser mantidas para prevenir doenças que necessitem de cirurgias dentoalveolares. Todos os procedimentos que tenham envolvimento ósseo devem ser evitados. Portanto, a colocação de implantes está contra-indicada (AAOMS, 2007).

Em relação ao tratamento dentário em pacientes que possuem ONM as recomendações segundo MIGLIORATI e colaboradores (2006) são:

- Procedimentos restauradores de rotina; podendo ser usada anestesia local se necessário;
- Profilaxia e raspagem realizadas da forma menos traumática possível, com cuidados especiais aos tecidos moles;
- Exodontias devem ser realizadas apenas quando há grau de mobilidade 3 ou superior. Estas devem ser as mais atraumáticas possíveis. O acompanhamento pós-cirúrgico deve ser semanal, durante quatro semanas. Depois, o acompanhamento é mensal, até os alvéolos estarem totalmente fechados e cicatrizados. Caso seja necessário uso de antibiótico, a amoxicilina pode ajudar a reduzir a infecção local;
- Dentes muito cariados, devem ser submetidos à tratamento endodôntico e posteriormente, as raízes devem ser sepultadas;
- Próteses devem ser reavaliadas para assegurar sua adaptação. É recomendado reembasamento com material mole, para minimizar o trauma dos tecidos e pontos de pressão;
- Áreas de ONM devem ser tratadas com objetivo de eliminar arestas agudas possíveis de traumatizarem tecidos moles. O clínico deve acompanhar este paciente a cada 2 a 3 semanas, para reavaliar e certificar-se de que não ocorra supuração. Se existir eritema

doloroso, supuração e/ou fistula, deve-se prescrever antibióticos até a recuperação. O uso de bochechos de solução de clorexidina 0,12% de 3 a 4 vezes ao dia, também é recomendado.

Nestes pacientes, o principal objetivo é impedir a evolução da ONM (VERA, *et al.*, 2007). A manutenção da qualidade de vida através da conscientização do paciente de suas condições especiais e necessidades, controle da dor e da infecção secundária, prevenção do aumento da lesão e desenvolvimento de novas áreas de exposição, é também o objetivo do CD no tratamento de pacientes com ONM (MIGLIORATI, 2005).

Até que os resultados de estudos científicos sejam comprovados, os clínicos devem seguir um protocolo terapêutico baseado na experiência de vários estudos publicados (AAOMS, 2007; KUMAR, 2008). O risco de desenvolver ONMAB orais, embora pequeno, parece aumentar quando a duração da terapia excede três anos. Se as circunstâncias sistêmicas permitirem, após avaliação médica, encoraja-se a descontinuação do uso BFS em um período de três meses antes e três meses após a cirurgia odontológica (AAOMS, 2007; VERA, 2007).

As formas de tratamento para a ONMAB variam de conservadoras a radicais e alternativas. O paciente pode conviver com a área de osso exposta, controlando a sintomatologia dolorosa e prevenindo expansão da área necrótica, sendo indicada a cirurgia somente nas fraturas patológicas (MARX, 2005). Nesses casos, a antibioticoterapia, com a utilização de penicilina associada ao uso tópico da clorexidina (0,12%), seria o tratamento de escolha, embora o desconhecimento da microbiota associada à essa condição clínica reduza a eficiência desse protocolo (MARX, 2005; SOUSA, JUNIOR, 2008).

As opções de tratamento descritas na literatura variam de acordo com as especialidades odontológicas de abordagem. Os cirurgiões preferem abordagens baseadas em procedimentos cirúrgicos, enquanto em outras especialidades como a estomatologia, os tratamentos preconizados são mais conservadores. CLARKE e colaboradores (2007) concluíram que não existe um tratamento único que seja eficaz e sugere que a combinação de ciclos de antibioticoterapia com tratamentos cirúrgicos simples oferece a melhor hipótese de cura.

Tratamento da ONM associada ao BF é bastante diverso, desafiador e controverso, visto que nenhum tratamento efetivo foi proposto até o momento. O protocolo é direcionado para cada caso dependendo do grau clínico da doença. O tratamento é integrado e envolve: uso de antibióticos, debridamento local, irrigação local com soluções antimicrobianas,

sequestrectomia, ressecções cirúrgicas, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas (PRP), oxigenação hiperbárica, ozonioterapia, baixas doses de paratormônio, entre outras (RUGGIERO, *et al.*, 2004; RUGGIERO, *et al.*, 2006; AAOMS, 2007; MARX, 2007).

Pacientes com exposições ósseas assintomáticas podem ser tratados com irrigação de soluções antimicrobianas, como a clorexidina 0,12%, além de um rigoroso controle clínico e radiográfico, e uso de antibióticos sistêmicos, como penicilina ou clindamicina, para impedir a infecção secundária (RUGGIERO, *et al.*, 2006; LANDESBURG, *et al.*, 2008).

Quando há exposição óssea sintomática indica-se a remoção do osso necrótico, com menor agressão tecidual possível tanto ao osso como para o tecido mole adjacente. Sendo até o momento, o tratamento de escolha, a realização de uma constante irrigação com solução antimicrobiana e antibioticoterapia sistêmica por via oral (RUGGIERO, *et al.*, 2006). Tratamento cirúrgico agressivo é na maioria dos casos ineficiente e frequentemente exacerba os quadros de exposição óssea (MIGLIORATI, *et al.*, 2005).

Por outro lado, outros autores que utilizaram o protocolo de PRP juntamente com debridamento cirúrgico, irrigação local e antibioticoterapia, concluíram que este protocolo obteve resultados bastante satisfatórios, já que os casos tratados evoluíram para a cicatrização e cura da ONM. O PRP é um concentrado autólogo de plaquetas humanas e fonte de vários fatores de crescimento que melhoram a reparação óssea e cicatrização de tecidos (CURI, *et al.*, 2007). Este protocolo mostrou resultados positivos, pois os casos tratados resultaram em cicatrização e cura da ONMAB. Além de ser um tratamento conversador, possui a vantagem de maior rapidez de resolução e assim, melhor qualidade de vida desses pacientes. Neste procedimento o osso alveolar é removido, deixando apenas o componente basal, e então é colocado o PRP e, por fim, é feita a sutura da mucosa. Não foram observadas recidivas, mas os autores enfatizaram a necessidade de estudos posteriores e avaliação clínica em pacientes para observar o verdadeiro efeito do PRP como tratamento e prevenção (CURI, *et al.*, 2007).

Segundo MARX (2005), a oxigênio terapia hiperbárica, inicialmente não mostrou resultados positivos, devido à presença dos BFs nas áreas ósseas por período prolongado de tempo. Entretanto, o mesmo autor em 2007, constatou que o oxigênio hiperbárico pode ser uma opção atrativa, já que ele aumenta o suprimento de oxigênio no tecido hipóxico, estimulando a proliferação fibroblástica e angiogênese.

Recentemente, o recurso terapêutico do laser também tem sido usado para tratamento de pacientes com ONM. O laser de baixa intensidade (Nd:YAG), demonstra potencial antimicrobiano e bioestimulador do tecido ósseo, podendo este ser um método auxiliar no tratamento, apesar do número reduzido de casos tratados com essa terapia (RUGGIERO, 2009).

A suspensão da terapia com BFs deve ser discutida com o médico que prescreveu o medicamento, já que a meia vida plasmática dos BFs IVs é de vários anos. Assim, a interrupção da terapia por alguns meses pode ter efeito mínimo em relação à quantidade da medicação já incorporada ao osso. Contudo, o efeito anti-angiogênico reduzido pode ajudar a cicatrização da mucosa (MIGLIORATI, *et al.*, 2005). Já segundo Carter (2005), a suspensão da terapia não parece melhorar a evolução das lesões.

Alguns autores, como Ficarra e colaboradores (2005), recomendam, nos casos de ONM já estabelecida, também a suspensão do BF, além de higienização bucal com clorexidine 0,12% em áreas ósseas expostas e extração de dentes desvitalizados comprometidos na área de necrose. Além do uso de antibióticos (amoxicilina + ácido clavulânico, 2 gramas de 12 em 12 horas durante 20 a 30 dias) e também antiinflamatórios (nimesulide, 100mg, 2 vezes ao dia, durante 6 a 7 dias). Em casos de irritação lingual por contato com arestas ou espículas ósseas expostas (infecção secundária), pode ser realizada osteotomia; e em casos mais extremos deve-se lançar mão de tratamentos mais invasivos (FICARRA, *et al.*, 2005).

Dimitrakopoulos e seus colaboradores (2006), em um estudo de 11 casos clínicos, reportaram uma melhoria significativa na maioria deles, após a interrupção da terapia com BFs em combinação com debridamentos cirúrgicos. Por outro lado, Migliorati (2005), não observou resposta na maioria dos 17 doentes em um estudo de caso com tal tratamento.

Atualmente, o procedimento mais aceito como tratamento é a descontinuidade do medicamento de acordo com cada caso, e a avaliação dos riscos e benefícios inerentes. Se as condições sistêmicas permitirem, a descontinuidade da terapia com BFs IVs por um período longo pode ser benéfica para a estabilização do quadro clínico (LOPES, *et al.*, 2009).

A interrupção do tratamento com BFs tem sido considerada em casos graves; entretanto, se faz necessário avaliar se os benefícios serão maiores do que o risco relativo às

consequências esqueléticas, resultantes da interrupção do medicamento (MIGLIORATI, *et al.*, 2005).

A maior parte dos estudos publicados é de avaliação retrospectiva de relatos de casos, o que gera várias limitações na obtenção de informações importantes. Medidas terapêuticas e preventivas mais eficazes poderão ser analisadas de forma mais aprimorada através de estudos prospectivos (MARTINS, *et al.*, 2009).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos efeitos benéficos do uso da terapia com BFs, esse medicamento vem sendo associado, desde 2003, com um efeito adverso debilitante, exclusivo dos ossos maxilares, denominado ONM. No entanto, se os BFs são empregados para a prevenção e estabilização de complicações ósseas, porque ocorre uma ONM? É uma ocorrência contraditória, mas que pode ser atribuída ao fato de que os ossos maxilares sofrem incessantes traumas, necessitando de constantes “turnovers ósseos”; além dos maxilares estarem em contato direto com uma intensa e variada microbiota.

Os BFs podem ser administrados por via oral ou IV, o que juntamente com o tipo, dose, potência e duração da droga administrada são fatores importantes e determinantes para o efeito cumulativo da substância no organismo e, conseqüentemente, sua influência na modelação óssea e risco de produzir necrose. Fica estabelecida a importância de uma anamnese criteriosa, dirigida e bem fundamentada, onde o CD possa unir todas essas questões e traçar um plano de tratamento mais adequado para esse grupo de pacientes. Fatores de riscos locais e sistêmicos também devem ser investigados e avaliados, pois são fundamentais para a ocorrência da ONM.

Por ser uma descoberta recente no meio clínico e científico, a ONM induzida por BFs, ainda não tem seu mecanismo de ação bem conhecido, tornando-se complexo o tratamento. Variados protocolos de tratamento vêm sendo descritos na literatura, relatando diversos índices de sucesso. O protocolo deve ser indicado de acordo com o estágio clínico da doença de cada paciente e destina-se a eliminar a dor e controlar a infecção, reduzindo a evolução ou aparecimento de novas necroses ósseas.

A comunicação entre CD e médicos deve ser aprimorada, para possibilitar aos pacientes aproveitar o máximo do tratamento médico e dentário. Esta interação é essencial para o estabelecimento de medidas preventivas da ONMAB. Pacientes que fazem uso da terapia com BFs devem ser orientados por seus médicos quanto à possibilidade de desenvolver ONM, principalmente após tratamento bucal de rotina.

Preferencialmente deve-se esclarecer todas as questões antes do início do tratamento com BFs, e encaminhar o paciente à um CD para ser submetido aos procedimentos

necessários antes do início da terapia, prevenindo posteriores procedimentos odontológicos mais invasivos e, maiores possibilidades de ocorrência de ONMAB. Além disso, orientação sobre higiene bucal, conscientização do paciente da importância da mesma e acompanhamento clínico rigoroso, também são de grande valor na prevenção da ONMAB.

A maior questão encontra-se no fato de que a ONM provocada pelos BFs, medicamentos amplamente utilizados, é um efeito adverso novo e ainda pouco conhecido. Sendo assim necessárias maiores investigações para avaliar os fatores de risco e a incidência desse problema na população de risco.

6 REFERÊNCIAS

ABU-ID, M.H. *et al.* "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **J Cranio Max Fac Surg.**, v. 37, n. 5, 2009.

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). Position paper on bisphosphonate: related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 65, n. 3, p. 369-376, Mar. 2007.

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). Position paper on bisphosphonate: related osteonecrosis of the jaws- 2009 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, Jan. 2009.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **J Am Dent Assoc**, v. 137, p. 1144-50, 2006.

ASHCROFT, J.A.; DAVIES, F.E.; MORGAN, G.J. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **Lancet Oncol**, v. 4, p. 284-92, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. COMITÊ BRASILEIRO DE FINANÇAS, BANCOS, SEGUROS, COMÉRCIO, ADMINISTRAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO. COMISSÃO DE ESTUDO DE DOCUMENTAÇÃO. **Informação e documentação: referências- elaboração**. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2002. 24 p.

BAGAN, J. V. *et al.* Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Copenhagen, v. 34, n. 2, p. 120-123, Feb. 2005.

BAGAN J, SCULLY C, SABATER V, JIMENEZ Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. **Oral Oncol.**, v. 45, p. 551-554, 2009.

BARRIOS GONZÁLEZ, E.; GARCÍA NIETO, V. Uso de bisfosfonatos en la infancia. **Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría**, v. 29, n. 2, p. 7-12, Mai/Ago. 2005.

BODY, J. J. Clinical research update zoledronate. **Cancer**, New York, v. 80, n. 8, p.1699-1701, Oct.1997.

BODY, J.J. Breast cancer. Bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. **Clin Cancer Res**, v. 12, p. 6258-63, 2006.

BOONYAPAKORN, T. *et al.* Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. **Oral Oncology**, v. 44, n. 9, p. 857-869, 2008.

BROWN, J.J., RAMALINGAM, L., ZACHARIN, M.R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? **Clin Endocrinol.**, v. 68, n. 6, p. 863-7, 2008.

- CALDAS, R.J., PONTES, J.R.M., ANTUNES, H.S. Osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos: relato de caso clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 151-155, 2009.
- CARTER, G.; GOSS, A. N.; DOECKE, C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. **The Medical Journal of Australia**, Sidney, v. 182, n. 8, p. 413-415, Apr. 2005.
- CLARKE, B.; BOYETTE, J.; VURAL, E.; SUEN, J.; ANAÏSSIE, E.; STACK, B. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 136, p. 396-400, 2007.
- COELHO, A.L.; GOMES, P.S.; FERNANDES, M.H. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.**, v. 51, n. 2, 2010.
- COLEMAN, R.E. *et al.* Advancing treatment for metastatic bone cancer : consensus recommendations from the Second Crambridge Conference. **Clin Cancer Res.**, v. 14, n. 20, p. 6387-95, 2008.
- DANNEMANN, C., GRÄTZ, K.W., RIENER, M.O., ZWAHLEN, R.A. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. **Bone.**, v. 40, n. 4, p. 828-34, 2007.
- DIMITRAKOPOULOS I, MAGOPOULOS C, KARAKASIS D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** v. 35, n. 7, p. 588–593; July 2006.
- FELGUEIRAS, J.C. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. Universidade de João Pessoa, Porto, 2008.
- FERNANDES, C.; LEITE, R.; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim. Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.
- FERRETTI, G.; FABI, A.; CARLINI, P.; *et al.* Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. **Oncology**, v. 69, p. 35-43, 2005.
- FICARRA, G., *et al.* Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonate treatment. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, p. 1123-1128, 2005.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 80-100, Fev. 1998.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient, 4^a ed. **Academic Press**, San Diego, California, 2000.
- FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res.**, v. 4, n. 1, p. 30-34, 2002.
- FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews.**, v. 19, n. 1, p.80-100, 2007.

GOUVEIA, C.H.A. O efeito molecular e estrutural do hormônio tireoideano no esqueleto. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 48, n. 1, p. 138-95, 2004.

JUNIOR, C.D.F.; CASADO, P.L.; BARBOZA, E.S.P. Osteonecrose associada aos bifosfonados na odontologia. **Revista Periodontia**, v. 17, n. 4, p. 24-30, 2007.

JUNQUEIRA, L.C.U; CARNEIRO, J. Histologia básica. Guanabara Koogan, 10^a ed. Rio de Janeiro, 2004.

KARSENTY, G. Central control of bone remodeling. **J Bone Miner Metab.**, v. 19, p. 195-8, 2001.

KUMAR, V., *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws : a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. **J Am Dent Assoc.**, v. 138, p. 602-609, 2007.

KUMAR, S.K.S., MERU. M.C., SEDGHIZADEH, P.P. Osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a case series. **J Contemp Dent Pract.**, v. 9, p. 63-9, 2008.

LAM, D.K.; SANDOR, G.K.; HOLMES, H.I.; EVANS, A.W.; CLOKIE, C.M. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. **J Can Dent Assoc.** v. 73, n. 5, p. 417-22, 2007.

LANDESBERG, R.; COZIN, M.; CREMERS, S.; WOO, V.; KOUSTENI, S.; SINHA, S.; GARRETT-SINHA, L.; RAGHAVAN, S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **J Oral Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 5, p. 839-847, 2008.

LICATA, AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Am Pharmacother*, v. 39, n 4, p. 668 -677, 2005.

LOPES, I.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos - Uma Patologia Secundária Grave. **Arquimed**, 23(5):181-5, 2009.

MAAHS, M.A.P. Associação entre o uso de bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares: estudo em ratos. Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós- Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia Clínica, Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2008.

MARTINS, M.A.T. Estudo retrospectivo de osteonecrose dos maxilares associado ao uso dos bifosfonatos em pacientes oncológicos: fatores de risco, aspectos clínicos, imagenológicos e terapêuticos. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia. São Paulo, 2009.

MARTINS, M.A.T.; GIGLIO, A.; MARTINS, M.D.; PAVESI, V.C.S.; LASCALA, C.A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31, n.1, São Paulo Jan/Fev, 2009.

MARX, R. E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 41, n. 5, p. 283-288, May 1983.

- MARX, R.E. Pamidronate (Aredia®) and zoledronate (Zometa®) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, Set. 2003.
- MARX, R.E.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofacial Surgery**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.
- MARX, R.E. Oral and Intravenous biphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws. **Quintessence Publising Co**, 2007.
- MIGLIORATI, C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J Clinical Oncology**, v. 21, n. 22, p. 4253-4, 2003.
- MIGLIORATI, C.A.; SCHUBERT, M.M.; PETERSON, D.E.; SENEDA, L.M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v. 104, n. 1, p. 83-93, 2005.
- MIGLIORATI, C., CASIGLIA, J., EPSTEIN, J., JACOBSEN, P., SIEGEL, M.. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: Na American Academy of Oral Medicine Position Paper. **J Am Dent Assoc.**, 136, pp. 1658-1668, 2005.
- MIGLIORATI, C.A.; SIEGEL M.A.; ELTING, L.S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet Oncol**, v. 7, p. 508-514, 2006.
- MIGLIORATI, C.A.; *et al.* O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos: uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. **JADA**, v. 6, n. 3, Maio-Junho, 2006.
- NASE, J. B.; SUZUKI, J. B. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. **Journal of American Dental Association**, Chicago, v. 137, n. 8, p. 1115-1119, Ago. 2006.
- NEVILLE, B.W., DAMM, D.D., ALLEN, C.M., BOUQUOT, J.E. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Ed. Elsevier, 3. ed. Rio de Janeiro, 2009.
- PIESOLD, J.U.; AL-NAWAS, B.; GROTZ, K.A. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. **Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 10, n. 5, p. 287-300; 2006.
- PONTE FERNÁNDEZ, N.; ESTEFANIA FRESCO, R.; AGUIRRE URIZAR, J. M. Bisphosphonates and oral pathology I: general and preventive aspects. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 11, n. 5, p. E396-400, Ago. 2006.
- RESZKA, A. A. Mecanismos de acción e los bisfosfonatos. In: MORAL, J. A. R.; MACÍAS, J. G. **Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral**. Madrid: Jarpyo, p. 175-181, 2004.
- RODAN, G.A.; FLEISH, H.A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J Clin Invest.**, 97(12):2692-6, 1996.
- ROGERS, M. J. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer**, Nova Iorque, v. 88, n. 12 supl, p. 2961-2978, Jun 2000.

RUGGIERO, S. I. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 62, n. 5, p. 527-534, Mai 2004.

RUGGIERO, S.L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 102, n. 4, p. 433-41, 2006.

RUGGIERO, S.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 67, n. 5, p.13-18, 2009.

RUSSELL, R.G.; WATTS, N.B.; EBETINO, F.H.; ROGERS, M.J. Mechanisms of action of bisphosphonate: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos Int.**, v. 19, n. 6, p. 733-59,, Jun 2008.

SARIN, J.; DEROSI, S.S.; AKINTOYE, S.O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. **Oral Diseases**, v. 14, p. 277-285, 2008.

SOUSA, F.R.N.; JUNIOR, E.G.J. Osteonecrosis Associated to the use of Bisphosphonates. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, 8(3):375-380, set./dez. 2008.

TEN CATE, AR. *Histologia Bucal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 95-111.

VERA, J.L.C.P.; MARCOS, J.A.G.; RODRÍGUEZ, S.A.; ARENAS, M.G.; POLANCO, J.C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Rev Esp Cir Oral y Maxillofac**, v. 29, n. 5, p. 295-308, 2007.

WOO, S. B.; HELLSTEIN, J. W.; KALMAR, J. R. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 144, n. 10, p. 753-761, May 2006.